UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
Brest

FACULTE DE MEDECINE DE BREST

ANNEE 2012 **THESE** **N°2912002**

DOCTORAT EN MEDECINE

SPECIALITE : Médecine Générale

PAR

Etienne FOISSET

Né le 25 février 1979 à Charleville-Mézières

Présentée et soutenue publiquement le 1er mars 2012

ETUDE DE L'IMPACT DE LA VISITE MEDICALE SUR LA QUALITE DES PRESCRIPTIONS DES MEDECINS GENERALISTES BRETONS.

PRESIDENT : **Professeur Benoist LEJEUNE**
MEMBRES DU JURY : **Professeur Brigitte DELEMER**
Professeur Jean Yves LE RESTE
Docteur Michel VARNOUX

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE B R E S T

DOYENS HONORAIRES :	**Professeur H. H. FLOCH**
	Professeur G. LE MENN
	Professeur B. SENECAIL
	Professeur J. M. BOLES
	Professeur Y. BIZAIS (†)
	Professeur M. DE BRAEKELEER
DOYEN	**Professeur C. BERTHOU**

PROFESSEURS EMÉRITES

Professeur BARRA Jean-Aubert	**Chirurgie Thoracique & Cardiovasculaire**
Professeur LAZARTIGUES Alain	**Pédopsychiatrie**

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS EN SURNOMBRE

Professeur BLANC Jean-Jacques	**Cardiologie**
Professeur CENAC Arnaud	**Médecine Interne**

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

BOLES Jean-Michel	**Réanimation Médicale**
FEREC Claude	**Génétique**
GARRE Michel	**Maladies Infectieuses-Maladies tropicales**
MOTTIER Dominique	**Thérapeutique**

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ÈRE CLASSE

ABGRALL Jean-François	**Hématologie - Transfusion**
BOSCHAT Jacques	**Cardiologie & Maladies Vasculaires**
BRESSOLLETTE Luc	**Médecine Vasculaire**
COCHENER - LAMARD Béatrice	**Ophtalmologie**
COLLET Michel	**Gynécologie - Obstétrique**
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	**Pédiatrie**
DE BRAEKELEER Marc	**Génétique**
DEWITTE Jean-Dominique	**Médecine & Santé au Travail**
FENOLL Bertrand	**Chirurgie Infantile**
GOUNY Pierre	**Chirurgie Vasculaire**
JOUQUAN Jean	**Médecine Interne**
KERLAN Véronique	**Endocrinologie, Diabète & maladies métaboliques**
LEFEVRE Christian	**Anatomie**
LEJEUNE Benoist	**Epidémiologie, Economie de la santé & de la prévention**
LEHN Pierre	**Biologie Cellulaire**
LEROYER Christophe	**Pneumologie**
LE MEUR Yannick	**Néphrologie**
LE NEN Dominique	**Chirurgie Orthopédique et Traumatologique**
LOZAC'H Patrick	**Chirurgie Digestive**
MANSOURATI Jacques	**Cardiologie**
OZIER Yves	**Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale**
REMY-NERIS Olivier	**Médecine Physique et Réadaptation**
ROBASZKIEWICZ Michel	**Gastroentérologie - Hépatologie**
SENECAIL Bernard	**Anatomie**
SIZUN Jacques	**Pédiatrie**
TILLY - GENTRIC Armelle	**Gériatrie & biologie du vieillissement**

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2ÈME CLASSE

BAIL Jean-Pierre	**Chirurgie Digestive**
BERTHOU Christian	**Hématologie – Transfusion**
BEZON Eric	**Chirurgie thoracique et cardiovasculaire**
BLONDEL Marc	**Biologie cellulaire**
BOTBOL Michel	**Psychiatrie Infantile**

CARRE Jean-Luc	**Biochimie et Biologie moléculaire**
COUTURAUD Francis	**Pneumologie**
DAM HIEU Phong	**Neurochirurgie**
DEHNI Nidal	**Chirurgie Générale**
DELARUE Jacques	**Nutrition**
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	**Rhumatologie**
DUBRANA Frédéric	**Chirurgie Orthopédique et Traumatologique**
FOURNIER Georges	**Urologie**
GILARD Martine	**Cardiologie**
GIROUX-METGES Marie-Agnès	**Physiologie**
HU Weigo	**Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie**
LACUT Karine	**Thérapeutique**
LE GAL Grégoire	**Médecine interne**
LE MARECHAL Cédric	**Génétique**
L'HER Erwan	**Réanimation Médicale**
MARIANOWSKI Rémi	**Oto. Rhino. Laryngologie**
MISERY Laurent	**Dermatologie - Vénérologie**
NEVEZ Gilles	**Parasitologie et Mycologie**
NONENT Michel	**Radiologie & Imagerie médicale**
NOUSBAUM Jean-Baptiste	**Gastroentérologie - Hépatologie**
PAYAN Christopher	**Bactériologie – Virologie; Hygiène**
PRADIER Olivier	**Cancérologie - Radiothérapie**
REMY-NERIS Olivier	**Médecine physique et de réadaptation**
RENAUDINEAU Yves	**Immunologie**
RICHE Christian	**Pharmacologie fondamentale**
SALAUN Pierre-Yves	**Biophysique et Médecine Nucléaire**
SARAUX Alain	**Rhumatologie**
STINDEL Eric	**Biostatistiques, Informatique Médicale et technologies de communication**
TIMSIT Serge	**Neurologie**
VALERI Antoine	**Urologie**
WALTER Michel	**Psychiatrie d'Adultes**

PROFESSEURS ASSOCIÉS

LE RESTE Jean Yves	**Médecine Générale**

MAÎTRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
-
PRATICIENS HOSPITALIERS

Hors Classe

ABALAIN-COLLOC Marie Louise	**Bactériologie – Virologie ; Hygiène**
AMET Yolande	**Biochimie et Biologie moléculaire**
LE MEVEL Jean Claude	**Physiologie**
LUCAS Danièle	**Biochimie et Biologie moléculaire**
RATANASAVANH Damrong	**Pharmacologie fondamentale**
SEBERT Philippe	**Physiologie**

1ère Classe

ABALAIN Jean-Hervé	**Biochimie et Biologie moléculaire**
AMICE Jean	**Cytologie et Histologie**
CHEZE-LE REST Catherine	**Biophysique et Médecine nucléaire**
DOUET-GUILBERT Nathalie	**Génétique**
JAMIN Christophe	**Immunologie**
MIALON Philippe	**Physiologie**
MOREL Frédéric	**Médecine & biologie du développement et de la reproduction**
PERSON Hervé	**Anatomie**
PLEE-GAUTIER Emmanuelle	**Biochimie et Biologie Moléculaire**
UGO Valérie	**Hématologie, transfusion**
VALLET Sophie	**Bactériologie – Virologie ; Hygiène**
VOLANT Alain	**Anatomie et Cytologie Pathologiques**

2ème Classe

DELLUC Aurélien	Médecine interne
DE VRIES Philine	Chirurgie infantile
HILLION Sophie	Immunologie
LE BERRE Rozenn	Maladies infectieuses-Maladies tropicales
LE GAC Gérald	Génétique
LODDE Brice	Médecine et santé au travail
QUERELLOU Solène	Biophysique et Médecine nucléaire
SEIZEUR Romuald	Anatomie-Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES - CHAIRE INSERM

MIGNEN Olivier	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

AMOUROUX Rémy	Psychologie
HAXAIRE Claudie	Sociologie - Démographie
LANCIEN Frédéric	Physiologie
LE CORRE Rozenn	Biologie cellulaire
MONTIER Tristan	Biochimie et biologie moléculaire
MORIN Vincent	Electronique et Informatique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES MI-TEMPS

BARRAINE Pierre	Médecine Générale
LE FLOC'H Bernard	Médecine Générale
NABBE Patrice	Médecine Générale

MONOT Alain	**Français**
RIOU Morgan	**Anglais**

Septembre 2011

Remerciements

A Monsieur le Professeur LEJEUNE,

Vous nous faites l'honneur et le plaisir d'accepter la présidence de notre thèse.
Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre très respectueuse gratitude.

A Madame le Professeur DELEMER,

Vous nous faites l'amitié de venir depuis Reims pour juger notre travail.
Nous avons eu le privilège d'assister à vos enseignements lors de notre parcours universitaire.
Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur LE RESTE,

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail.
Vous nous avez transmis, tout au long de notre cursus d'interne de médecine générale, le goût pour cette jeune spécialité que vous défendez.
Trouvez dans le travail qui suit l'expression de notre reconnaissance.

J'espère que tout interne de médecine générale aura un jour la chance de côtoyer un enseignant aussi stimulant que vous.

A Monsieur le Docteur VARNOUX,

Vous nous avez offert la possibilité de réaliser ce travail en nous ouvrant les portes de l'Assurance Maladie.
Nous sommes honorés de vous compter parmi les membres ce jury.

A mes parents qui m'ont toujours soutenu et qui m'ont guidé sur les chemins de l'éthique.

A Sylvain, mon pôv' p'tit frère qui m'a subi pendant toutes ces années...

A Neja qui semble vouloir me subir les prochaines...
Vesel sem, z vami.

A ma famille avec qui j'aime me retrouver, à la mémoire de ceux avec qui j'aurais aimé partager ce moment.

Aux Docteurs Sébastien CADIER et Ronan GARLANTEZEC qui, malgré la distance (Toulouse pour l'un, Rennes pour l'autre), ont permis que ce travail soit mené à bien.

Sans Sébastien, pas de masque EpiData, pas d'analyse de questionnaire.
Sans Ronan, pas d'analyse de prescription.
Sans vous, pas d'étude...

Merci à tous les deux votre disponibilité, votre patience, vos conseils toujours pertinents, vos Kruskal-Wallis et autres Spearman...

Merci au Docteur Jean-Philippe SALLOU de la CRAM de Rennes qui a reçu ce projet avec bienveillance (je sais, ça ne vaut pas l'INSERM, mais bon...).

Merci également à ses collègues, notamment Madame Stéphanie BOURIC et Madame Sylvie THEARD-BLANDEL. Désolé pour la surcharge de travail occasionnée par cette étude...

Merci aux Docteurs Florence COQUET, Sophie GUEGUEN, et Nathalie NABBE de la CPAM de Brest.

Merci à Madame Dominique CORLETT, Madame Cécile LAMBOUR, et Madame Sandrine NICOLAS-GUIHOT de la bibliothèque universitaire de Santé de Brest (promis, je ramène les documents demain dernier délai!)

A tous ceux, qui, à un moment ou un autre, par leur travail, un conseil, un encouragement, une aide, ont permis le développement de ce projet.

Aux médecins hospitaliers qui ont accepté de partager leurs connaissances avec moi. En reconnaissance de leur patience...

A tous les médecins généralistes qui m'ont reçu en stage dans leur cabinet et m'ont montré la voie à suivre (et parfois à ne pas suivre...).

Merci tout particulièrement aux médecins du SUMGA de Lanmeur, les Docteurs Lise LE ROCH, Pascal AUDREN, René ELEOUET, Daniel LE FLOCH, Joël LE ROCH, Henri MARION, et bien entendu Jean-Yves LE RESTE, dont le compagnonnage et la bienveillance m'ont permis d'acquérir mon autonomie.
En souvenir des repas, que dis-je, des festins du midi !

Merci également aux Docteurs Jacques « lonesome doctor » BŒUF, et Eric « TRESCO » LE BRETON, dont l'amitié a dépassé, et de loin, le cadre de l'apprentissage de la médecine générale.

Merci aux médecins qui m'ont fait confiance lors de mes premiers remplacements, en particulier les médecins du groupe médical de Plestin-les-Grèves, et m'ont ainsi permis de « faire bouillir la marmite » pendant ces longs mois de préparation de thèse.

A mes amis, de Bretagne, des Ardennes et d'ailleurs, en montagne ou en mer, aux bons moments passés ensemble (mais comment font-ils pour me supporter?!?).

A Brigitte et Bernard,
Merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse qui m'ont permis de tenir le coup pendant ces longues années d'études rémoises (et en plus, j'ai fait durer le plaisir...). En souvenir des bons repas, des concerts, des Kinks, de Neil Young, et autres Jon Spencer...

Et merci à Virginie sans qui cette thèse n'aurait été qu'un brouillon (de toute façon...)

Enfin, merci à tous les médecins qui ont accepté de répondre au questionnaire (5 minutes, pas plus, c'est promis!)

Table des matières

Abréviations.....10

Avant-propos.....11

Première Partie – Etat des Lieux.....12

Introduction.....13

I. Les déterminants de la prescription médicamenteuse.....14

I.1 Les déterminants liés aux médecins.....14

I.1.1 Sexe.....14
I.1.2 Age.....14
I.1.3 Expérience.....15
I.1.4 Formation initiale.....15

I.2 Les déterminants liés aux conditions d'exercice.....16

I.2.1 Exercice de groupe/ isolé.....16
I.2.2 Environnement professionnel.....16
I.2.3 Lieu d'exercice/ géographie.....17
I.2.4 Charge de travail/ taille de la clientèle.....17
I.2.5 Nombre de jours de travail.....18
I.2.6 Durée de la consultation.....18
I.2.7 Autres activités médicales.....18
I.2.8 Mode de rémunération.....19
I.2.9 Divers.....19

I.3 Les déterminants liés aux patients.....19

I.3.1 Sexe.....19
I.3.2 Age.....20
I.3.3 Catégorie socioprofessionnelle.....21
I.3.4 Couverture sociale.....22
I.3.5 La demande des patients.....22
I.3.6 Nouveau patient.....23
I.3.7 Origine des patients.....23

I.4 Autres déterminants.....23

I.5 Conclusion.....24

II. La production et la diffusion de l'information médicale.....26

II.1 L'information scientifique.....26

II.1.1 L'information primaire.....26

II.1.2 L'information secondaire....26
II.2 Le devoir de formation continue en France....27

II.3 L'utilisation des vecteurs de l'information médicale en France....28

II.3.1 Préférences des médecins....28
II.3.2 Crédibilité des sources....28

II.4 Efficacité des différents vecteurs d'information....29

II.5 Conclusion....29

III. Place de l'industrie pharmaceutique dans la diffusion de l'information médicale....31

III.1 Les moyens financiers....31

III.2 Les moyens de diffusion....32

III.2.1 Méthodes directes : la publicité....32

III.2.1.1 La visite médicale....33

III.2.1.1.1 Principes....33
III.2.1.1.2 Description de la profession....33
III.2.1.1.3 Les aides à la communication....34
III.2.1.1.4 Ciblage et personnalisation des la visite médicale....35

III.2.1.1.4.1 Le ciblage....36
III.2.1.1.4.2 Le segmentation....37
III.2.1.1.4.3 Le « profiling »....37

III.2.1.1.5 La charte de la visite médicale....38
III.2.1.1.6 L'évolution de la profession....39
III.2.1.1.7 Ambiguïté de la profession....39
III.2.1.1.8 Et à l'étranger ?....39
III.2.1.1.9 Conclusion....40

III.2.1.2 La publicité dans la presse médicale....40

III.2.2 Méthodes indirectes....41

III.2.2.1 La formation médicale continue (FMC)....41
III.2.2.2 Les congrès....43
III.2.2.3 Les réunions/ tables rondes....43
III.2.2.4 Les essais cliniques....44
III.2.2.5 La participation à des essais cliniques....46
III.2.2.6 La presse médicale....46
III.2.2.7 Les experts....47
III.2.2.8 Les leaders d'opinion....48
III.2.2.9 La formation initiale....49
III.2.2.10 Le Vidal®....49
III.2.2.11 Les nouvelles méthodes....49

III.3 Analyse transversale : l'exemple du Neurontin®.....50

III.3.1 Historique.....50
III.3.2 Ciblage des médecins.....50
III.3.3 Formation professionnelle.....51
III.3.4 Sous-traitance.....51
III.3.5 Congrès et réunions de consultants.....52
III.3.6 Essais et publications.....52
III.3.7 En résumé.....53

III.4 Conclusion.....54

IV. Qualité de l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique.....55

IV.1 Les biais altérant la qualité.....55

IV.1.1 Biais de production et de publication.....55

IV.1.2 Biais de présentation.....55

IV.1.2.1 Dans la publicité.....55
IV.1.2.2 Dans les aides-visites.....56
IV.1.2.3 Dans les discours des visiteurs médicaux.....56

IV.2 En France.....57

IV.3 Conclusion.....59

V. Impact de la promotion pharmaceutique sur les prescriptions médicales.....60

V.1 Problématique.....60
V.2 Données de la littérature.....60

V.2.1 La qualité de prescription.....61
V.2.2 Le volume de prescription.....61
V.2.3 Les coûts de prescription.....62

V.3 Les travaux français.....62
V.4 Le rapport de l'IGAS de 2007.....64
V.5 Conclusion.....65

VI. Opinion des médecins au sujet de la visite médicale.....66

VI.1 Point de vue général.....66
VI.2 Crédibilité scientifique.....66
VI.3 Influence.....67
VI.4 Ambiguïtés.....68
VI.5 La dissonance cognitive.....68
VI.6 Conclusion.....69

VII. Conclusion.....70

Seconde Partie – Etude.....71

I. Objectifs de l'étude.....72

II. Matériels et méthodes.....73

II.1 Choix de la méthode.....73
II.2 Élaboration du questionnaire.....73

II.2.1 Habitudes de formation et sources d'informations des médecins.....73
II.2.2 Information délivrée par l'industrie pharmaceutique.....74
II.2.3 Autres caractéristiques des médecins.....75

II.3 Choix des critères analysés.....75
II.4 Recueil et traitement des données.....79

II.4.1 Population étudiée et médecins interrogés.....79
II.4.2 Recueil des données auprès des médecins.....80
II.4.3 Classement des médecins généralistes en fonction de leur « exposition » aux messages promotionnels des laboratoires pharmaceutiques.....81
II.4.4 Transmission des données à la CRAM et analyse des prescriptions des médecins.....81

II.5 Méthodes statistiques.....82

II.5.1 Analyses des réponses au questionnaire.....82

II.5.1.1 Analyse bi variée.....82
II.5.1.2 Analyse multi variée.....82

II.5.2 Analyses des prescriptions.....83

III. Résultats.....84

III.1 Analyse des réponses au questionnaire.....84

III.1.1 Constitution des groupes.....84
III.1.2 Caractéristiques des médecins.....84
III.1.3 Conditions d'exercice.....85

III.1.3.1 Année d'installation/ secteur conventionnel.....85
III.1.3.2 Type d'exercice (groupe, isolé)/ autres activités médicales hors cabinet libéral/ participation à la filière universitaire de médecine générale…...85
III.1.3.3 Temps de consultation moyen/ nombre de patients vus par jour en moyenne/ nombre de demi-journée d'activités médicales hebdomadaires.....86
III.1.3.4 Zone d'installation (classification par Zonage en Aires Urbaines - ZAU - 2010).....86

III.1.4 Habitudes de formation.....87

III.1.4.1 Participation à des groupes de pairs/ participation à des groupes qualité/ possession d'un DU ou d'un DIU.....87
III.1.4.2 Fréquence d'utilisation d'Internet à la recherche d'informations médicales/ utilisation d'un logiciel d'aide à la prescription (LAP).....87
III.1.4.3 Lecture revues médicales gratuites/ abonnements revues médicales payantes.....88
III.1.4.4 Participation à des FMC/ demande d'avis auprès des confrères.....88
III.1.4.5 Information en provenance de l'industrie pharmaceutique.....89

III.1.4.5.1 Participation à des repas et des congrès payés par les laboratoires.....89
III.1.4.5.2 Opinion au sujet des messages en provenance de l'industrie pharmaceutique.....89

III.1.5 Récapitulatif des analyses multi variées.....90

III.2 Analyses des prescriptions.....91

III.2.1 Coût moyen d'une prescription par acte.....91
III.2.2 Rapport des prescriptions des sartans sur les prescriptions d'IEC.....91
III.2.3 Nombre moyen de spécialités prescrites par ordonnance.....92
III.2.4 Rapport des prescriptions de *pioglitazone* sur les prescriptions d'antidiabétiques oraux.....92
III.2.5 Rapport des prescriptions de gliptines sur les prescriptions d'antidiabétiques oraux.....93
III.2.6 Rapport des prescriptions de 3 spécialités anti-infectieuses (Tavanic®, Izilox®, Ketek®), sur le nombre de prescriptions d'antibiotiques.....94

IV. Discussion.....95

IV.1 Limites et biais.....95

IV.1.1 Validité interne.....95

IV.1.1.1 Biais de sélection.....95
IV.1.1.2 Biais d'information.....95
IV.1.1.3 Facteurs de confusion.....96

IV.1.2 Validité externe.....96

IV.2 Pertinence des choix.....96

IV.2.1 Classement des médecins.....96
IV.2.2 Critères de prescription.....98

IV.2.2.1 Coûts des prescriptions.....98

IV.2.2.1.1 Les dépenses de santé en France.....98

IV.2.2.1.1.1 Comparaison avec d'autres pays.....98

IV.2.2.1.1.2 Effets sanitaires d'une augmentation des dépenses de santé....99
IV.2.2.1.1.3 Eléments d'explication sur l'importance des dépenses de santé françaises....99
IV.2.2.1.2 Coût moyen par patient....100
IV.2.2.1.2.1 Responsabilité des médecins dans les dépenses médicamenteuses....100
IV.2.2.1.2.2 Différences entre médecins....100
IV.2.2.1.2.3 Conclusion....100

IV.2.2.1.3 Rapport de prescription sartans/ IEC....101

IV.2.2.1.3.1 Définitions....101
IV.2.2.1.3.2 Différences de coût....101
IV.2.2.1.3.3 Efficacité comparée des sartans et des IEC ; hiérarchisation des choix....102
IV.2.2.1.3.4 Analyse de la consommation (= prescription) en France....103
IV.2.2.1.3.5 Conséquences sur les dépenses de santé....103
IV.2.2.1.3.6 Hypothèse à propos de cette sur-prescription relative de sartans....103
IV.2.2.1.3.7 Conclusion....104

IV.2.2.2 Iatrogénie....105

IV.2.2.2.1 Polymédication....105

IV.2.2.2.1.1 Problématique de la polymédication....105
IV.2.2.2.1.2 Différences des volumes de médicaments consommés entre pays....106
IV.2.2.2.1.3 Différences des volumes de médicament prescrits entre médecins français....106
IV.2.2.2.1.4 Conclusion....107

IV.2.2.2.2 Nouvelles molécules....107

IV.2.2.2.2.1 Place d'une nouvelle molécule dans l'arsenal thérapeutique d'un médecin généraliste....107
IV.2.2.2.2.2 La Commission de transparence et l'amélioration du service médical rendu (ASMR)....108
IV.2.2.2.2.3 Généralités sur la prise en charge du diabète de type 2..108
IV.2.2.2.2.4 Les glitazones....109

IV.2.2.2.2.4.1 Généralités....109
IV.2.2.2.2.4.2 Évaluation....109
IV.2.2.2.2.4.3 Guide de recommandations de bonne pratique....109
IV.2.2.2.2.4.4 Retrait du marché....110
IV.2.2.2.2.4.5 « Primum non nocere »....110
IV.2.2.2.2.4.6 Conclusion....111

IV.2.2.2.2.5 Gliptines....111

IV.2.2.2.2.5.1 Généralités....111
IV.2.2.2.2.5.2 Évaluation....111
IV.2.2.2.2.5.3 Utilité des gliptines dans le traitement du diabète....112
IV.2.2.2.2.5.4 Conclusion....112

IV.2.2.3 Santé publique....112

IV.2.2.3.1 Consommation d'antibiotique en France....112

IV.2.2.3.1.1 Données quantitatives....112
IV.2.2.3.1.2 Données qualitatives : les antibiotiques à large spectre..113
IV.2.2.3.1.3 Développement des résistances aux antibiotiques....113
IV.2.2.3.1.4 Eléments d'explication sur cette (autre) particularité française....114

IV.2.2.3.2 Exemple des trois d'antibiotiques à large spectre les plus récents utilisés en France....115

IV.2.2.3.2.1 Tavanic® (*lévofloxacine*)....116
IV.2.2.3.2.2 Izilox® (*moxifloxacine*)....117
IV.2.2.3.2.3 Ketek® (*télithromycine*)....118

IV.2.2.3.3 Conclusion....120

IV.3 Analyse des résultats....120

IV.3.1 Questionnaire....120

IV.3.1.1 Description....120
IV.3.1.2 Rapport à la visite médicale....121
IV.3.1.3 Conclusions....122

IV.3.2 Prescriptions....123

IV.3.2.1 Coûts des prescriptions....123
IV.3.2.2 Iatrogénie....124
IV.3.2.3 Santé publique....126
IV.3.2.4 Résumé des données....126

IV.3.3 Conclusions....127

IV.3.3.1 Généralités....127
IV.3.3.2 Place de ce travail en France....128
IV.3.3.3 Implications....129
IV.3.3.4 Ouvertures....130

Conclusion....134

Annexes.....138

Annexe 1 - Exemple de l'organigramme d'un laboratoire pharmaceutique.....139
Annexe 2 - La loi « anti-cadeaux ».....141
Annexe 3 - Charte de la visite médicale.....143
Annexe 4 - Questionnaire soumis aux médecins.....153
Annexe 5 - Catégorie de la commune dans le zonage en aires urbaines (ZAU) 2010.....156
Annexe 6 - Masque EpiData utilisé.....158
Annexe 7 - Exemple de résultats transmis par la CRAM.....161
Annexe 8 - Fiche bon usage des médicaments – Comment choisir entre IEC et sartans ?.....163

Références bibliographiques.....168

« (La visite médicale) *doit* (...) *favoriser la qualité du traitement médical dans le souci d'éviter le mésusage du médicament, de ne pas occasionner de dépenses inutiles et de participer à l'information des médecins de ville et des médecins et pharmaciens hospitaliers* »

Charte de la Visite Médicale du 13 août 2004

Abréviations

ACCME	Accreditation Council of Continuing Medical Education
ADO	Antidiabétiques Oraux
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
code ATC	code Anatomique, Thérapeutique et Chimique
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CME	Continuing Medical Education
CMU-c	Couverture Maladie Universelle complémentaire
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CRAM	Caisse Régionale d'Assurance Maladie
CREDES	Centre de Recherche, d'Etudes et de Documentation en Economie de la Santé
CSBM	Consommation de Soins et de Biens Médicaux
DDD	Defined Daily Dose
DIU	Diplôme Inter-Universitaires
DPC	Développement Professionnel Continu
DRESS	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
DU	Diplômes Universitaires
EPP	Evaluation des Pratiques Professionnelles
FDA	Food and Drug Administration
FMC	Formation Médicale Continue
GERS	Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques
GIE	Groupement d'Intérêt Economique
HAS	Haute Autorité de Santé
IEC	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
INSEE	l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IPP	Inhibiteurs de la Pompe à Protons
IRDES	Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé
JAMA	the Journal of the American Medical Association
LAP	Logiciels d'Aide à la Prescription
LEEM	Les Entreprises du Médicament
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PIB	Produit Intérieur Brut
PPA	Parité de Pouvoir d'Achat
QOF	Quality and Outcomes Framework
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SMR	Service Médical Rendu
THS	Traitement Hormonal Substitutif
UGA	Unités Géographiques d'Analyse
VM	Visite Médicale
ZAU	Zonage en Aires Urbaines

Avant-Propos

Lors d'un stage aux Urgences, un après-midi de 2007, je reçois un appel téléphonique:

- "Bonjour, je suis Mme Y du laboratoire xxx, je voudrais vérifier le nom des internes actuellement en stage dans le service.
- Heu... oui...
- Alors, sur ma liste, j'ai Melle A., Melle B., Mr C, et Mr D., c'est bien ça? Il ne me manque personne?
- Non, non, c'est bien ça... Mais, dites-moi, qui vous a fourni cette liste?
- Ben, l'administration de l'hôpital évidemment!"

Le midi, un peu surpris que mon nom passe aussi facilement des fichiers administratifs aux listings commerciaux, j'en parle avec d'autres internes.

- "Ne t'en fais pas, me répond l'un d'eux, c'est juste pour savoir combien vous êtes, pour les petits déjeuners. Et puis parfois, il y a des stéthoscopes...
- Mais, c'est un peu gênant tout de même, quelque part on nous achète, non?
- Mais non! Moi je vais souvent aux repas des labos. C'est sympa, on y mange bien. Et souvent, je ne sais même pas quels sont les médicaments vendus par le labo qui invite!
- Tu ne crois pas qu'on doit être un peu influencés quelque part? J'imagine qu'ils ne font pas ça pour la beauté du geste?
- Peut-être, mais moi, je sais que ça ne m'influence pas. Quand je prescrits des médicaments, je ne pense pas au labo qui m'a invité la veille, je sais rester objectif. Je suis libre de ma prescription. On est formé pour ça, non?"

Ce genre de discussion, j'en aurais à plusieurs reprises au cours de mon internat. La certitude de mes amis internes de n'être aucunement influencés par les démarches commerciales des laboratoires pharmaceutiques, certitude que je retrouverais en stage chez certains médecins libéraux qui reçoivent les visiteurs médicaux, m'a toujours parue un peu étrange au regard des sommes en milliards d'euros, dont parlait la presse par intermittence, consacrées par l'industrie pharmaceutique à la promotion envers les médecins. Naïvement, sans être économiste, il me semblait qu'une entreprise qui engage des dépenses publicitaires fini par s'y retrouver sur le plan financier...

J'ai donc voulu en savoir un peu plus sur cette éventuelle influence des laboratoires pharmaceutiques sur nos prescriptions, ainsi que sur ses conséquences.

Première Partie
Etat des Lieux

Introduction :

La prescription médicamenteuse, pour beaucoup symbole de la fonction et de la connaissance du médecin, occupe, en France plus que dans d'autres pays européens [(1)], une place centrale dans la relation médecin/ patient [(2)].

Cette prescription ne peut être l'aboutissement d'une réflexion scientifique totalement objective et « pure ». Un grand nombre de facteurs vont venir influencer cette décision. Ces facteurs peuvent être inconscients, donc difficilement contrôlables, ou résulter de choix du médecin, comme par exemple ses choix à propos des sources d'information scientifique qu'il consulte.

La première partie de ce travail va s'employer à décrire ces facteurs d'influence, avant de s'intéresser à la place occupée par l'industrie pharmaceutiques dans ce domaine, et à ses conséquences sur les prescriptions des médecins.

Pour commencer, il sera fait un tour d'horizon à propos des facteurs non scientifiques qui peuvent avoir une influence sur les prescriptions médicales.
Ensuite, sera effectuée une rapide revue des sources d'information qui, en France, permettent aux médecins d'actualiser leurs connaissances, notamment en ce qui concerne les nouveautés et les recommandations thérapeutiques.
La place qu'occupe l'industrie pharmaceutique dans la production de ces informations sera détaillée, ainsi que des moyens dont elle dispose pour les diffuser auprès des médecins.
Puis, les évaluations qui ont été faites sur la qualité de ces informations seront rapportées, avant de voir si elles peuvent avoir une influence sur les médecins, et quelles en seraient les conséquences sur leurs prescriptions.
Pour finir cet état des lieux, le regard que portent les médecins au sujet de cette information en provenance de l'industrie pharmaceutique sera étudié, autant sur sa qualité que sur son éventuel impact.

I. Les déterminants de la prescription médicamenteuse:

Le choix d'une prescription (ou d'une absence de prescription) est un processus complexe, mettant en jeu des mécanismes plus ou moins conscients. Aux connaissances des médecins vont se mêler des facteurs qui, bien que n'ayant aucune caractéristique scientifique ou médicale, vont moduler leurs choix. Ces facteurs influençant les prescriptions de manière inconsciente, ou déterminants de la prescription médicamenteuse, vont essentiellement être liés aux deux parties en présence lors d'une consultation, le médecin et le patient, ainsi qu'aux conditions dans lesquelles se déroule cette consultation.

I.1 Les déterminants liés aux médecins:

I.1.1 Sexe:

Une part importante des travaux à propos des déterminants de la prescription liés aux médecins se rapporte à la différence hommes/ femmes.

D'un point de vue quantitatif, une revue de la littérature suisse publiée en 1998 estime que les médecins femmes effectuent globalement plus de prescriptions que leurs confrères masculins [(3)]. Dans le même ordre d'idée, une étude canadienne de 1991 montre qu'elles ont également un coût plus élevé par patient [(4)].
Si l'on considère uniquement les patients âgés, toujours au Canada, il semble que les hommes soient cette fois de plus gros prescripteurs [(5)], ce que ne confirme pas une étude belge ultérieure qui ne retrouve pas de différence entre praticiens [(6)].

Sur le plan qualitatif, des études estiment que les femmes adoptent moins rapidement les nouveautés que les hommes [(7)] et en prescrivent généralement moins [(8)]. Une hypothèse avancée est la moindre crainte qu'auraient les hommes à utiliser de nouveaux traitements pour obtenir des résultats en termes de santé. Cela peut être également interprété comme de la prudence, comme le propose une étude anglaise de 1993 qui relève que les femmes sont de moins grosses prescriptrices de médicaments qui font l'objet d'un programme de surveillance après leur mise sur le marché que les hommes [(9)].

D'autres études montrent des différences de prescription lorsqu'on s'intéresse à une classe thérapeutique en particulier. C'est le cas par exemple des psychotropes qui, selon une étude suisse publiée en 1992, seraient plus prescrits à leurs patientes par les médecins femmes que par les médecins hommes [(10)]. Dans ce cas précis, s'est posée la question de savoir si les femmes n'étaient pas plus attentives aux problèmes psychosociaux de leur clientèle, mais certaines études réfutent cette hypothèse [(11)].

I.1.2 Age:

L'autre déterminant souvent étudié est l'influence de l'âge des praticiens sur leurs habitudes de prescriptions.

La revue de la littérature suisse déjà citée estime que les médecins âgés sont de plus gros prescripteurs [(3)]. Une analyse française de 2001 va dans le même sens, en relevant que les « très gros

prescripteurs » sont plus fréquemment de praticiens plus anciens dans l'exercice de leur profession [12].
A l'inverse l'étude canadienne citée plus haut ne retrouve pas de différence en fonction de l'âge sur la probabilité d'être un petit ou un gros prescripteur [5].
Si l'on s'intéresse uniquement aux patients âgés, l'étude belge ne retrouve pas de différence quantitative de prescription en fonction de l'âge du praticien [6].

Sur le plan qualitatif, on retrouve des résultats variables en fonction du critère de prescription pris en compte.

L'étude anglaise de 1993 indique par exemple que les jeunes diplômées sont de moins gros prescripteurs de médicaments qui font l'objet d'un programme de surveillance après leur mise sur le marché [9].
Deux études du Centre de Recherche, d'Étude et de Documentation en Économie de la Santé (CREDES), publiées en 1998 et 2001 [13, 14] montrait que les praticiens se situant aux âges extrêmes (donc les plus jeunes et les plus âgés) prescrivaient plus que la moyenne, notamment en ce qui concerne les statines. Toujours d'après le CREDES, les prescriptions des médecins les plus âgés seraient en revanche moins onéreuses que celles de leurs confrères, en partie en raison d'une durée de prescription plus courte.
Certaines données concernant les antibiotiques sont contradictoires. Deux études canadiennes publiées à 2 ans d'intervalle vont par exemple retrouver des résultats différents. Pour la première, le taux de prescription d'antibiotique est plus important chez les médecins âgés [15], alors que pour la seconde, les grands prescripteurs et les petits prescripteurs d'antibiotiques pour les infections aiguës étaient semblables en ce qui concerne l'âge du médecin [16].
Une étude anglaise qui a analysé des critères qualitatifs combinés à propos de la mise en place de traitements conformes à la médecine basée sur les preuves (ou Evidence-Based Medicine) ne retrouve pas, de manière générale, de différence d'attitude liée à l'âge [17].

Des études ont également regardé les différences de prescriptions en croisant les déterminants âge et sexe. Ainsi, en France, la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DRESS) a analysé les prescriptions de médecins généralistes hommes et femmes de plus ou moins 45 ans [18]. Il en ressort que si les hommes de moins de 45 ans prescrivent plus que leurs confrères âgés, les femmes de moins de 45 ans prescrivent elles moins que l'ensemble des médecins ; que les médecins femmes âgées de plus de 45 ans prescrivent plus de génériques que leurs confrères masculins du même âge ; et qu'à l'inverse, les femmes de moins de 45 ans prescrivent deux fois moins de génériques que les médecins hommes plus âgés.

I.1.3 Expérience:

En ce qui concerne l'expérience des médecins, les données sont contradictoires, avec une étude canadienne pour qui l'expérience ne joue pas sur le fait d'être un gros ou un petit prescripteur [5], tandis que pour les auteurs d'une étude néo-zélandaise, les médecins exerçant depuis plus longtemps ont des prescriptions moins onéreuses que les autres [19].

I.1.4 Formation initiale:

Enfin, deux études montrent des différences de prescriptions liées à l'université d'origine des médecins. Différence en terme d'habitudes de prescription à destination des patients de plus de 75 ans dans une étude menée en Wallonie [6], et différence en terme de prescriptions de nouveautés dans une étude menée au Québec [8].

De même, une étude a montré en Angleterre que les médecins diplômés à l'étranger étaient de plus gros prescripteurs de médicaments faisant l'objet d'un programme de surveillance après leur mise sur le marché [9].

I.2 Les déterminants liés aux conditions d'exercice:

I.2.1 Exercice de groupe/ isolé:

Plusieurs études se sont intéressées à la rapidité d'adoption de nouvelles molécules selon que les médecins exercent en groupe ou de manière isolée. Si deux études européennes avancent des résultats en faveur d'une adoption plus rapide de nouvelles thérapeutiques lorsque les médecins exercent en groupe [7, 20], une étude australienne ne rapporte, elle, aucune différence [21].
En France, lorsque les statines pouvaient encore être considérées comme des nouveautés, exercer en groupe semblait favoriser leur prescription [14]. Ces résultats suggéreraient une différence de fonctionnement entre les groupes de médecins australiens et européens, mais notre recherche documentaire n'est pas assez exhaustive pour pouvoir tirer de conclusion solide.

En ce qui concerne la variété des médicaments prescrits, les données de deux études européennes, (Danemark [22], et Irlande du Nord [23]) suggèrent que les médecins exerçant en groupe prescrivent un plus grand nombre de médicaments différents. Cette conclusion n'est toutefois pas confirmée par une étude hollandaise qui ne retrouve pas de rapport entre l'exercice de groupe et la prescription d'une plus grande variété de médicaments [24].
L'étude nord-irlandaise ajoute que si les médecins de groupe prescrivent une plus grande variété de médicaments, les coûts de prescription par patient ne s'en trouvent pas augmentés.

Sur le plan qualitatif, une étude britannique utilisant un indicateur de performance (« Quality and Outcomes Framework » (QOF) = « système de qualité et de résultat ») indique un score plus élevé chez les médecins exerçant en groupe [25].

I.2.2 Environnement professionnel:

Les auteurs d'une étude menée aux Pays-Bas en 1988 arrivaient à la conclusion que l'environnement professionnel influence les médecins dans le choix des traitements prescrits [26].
D'autres études vont dans le même sens en précisant la source de l'influence. Ainsi, une étude irlandaise estime que les prescriptions initiées à l'hôpital ont un impact direct sur le choix et l'utilisation des médicaments en médecins générale, notamment dans les pathologies chroniques [27], tandis qu'une étude britannique conclue que le choix des Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) utilisés par les médecins généralistes est influencé par les prescriptions hospitalières [28].

Les spécialistes ne sont pas en reste, puisqu'une étude qualitative australienne publiée en 2003 rapporte l'influence importante des spécialistes, et notamment des spécialistes locaux, sur les médecins généralistes, à la fois sur les prescriptions de nouveaux médicaments, sur le choix des molécules au sein d'une même classe, et parfois sur des changements d'habitude de prescription [29].

La densité de médecins généraliste semble également entrer en compte, puisqu'en France, dans les unités urbaines où la densité moyenne est importante (supérieure à 135 généralistes pour 100 000 habitants), les médecins ont une moindre propension à prescrire des antibiotiques [30]. A l'inverse, les volumes de prescriptions des médecins semblent s'aligner sur ceux des autres praticiens exerçant à proximité, et ce d'autant plus que la concurrence est forte [2].

I.2.3 Lieu d'exercice/ géographie:

Des études se sont intéressées à la différence de prescription entre les médecins exerçant en milieu rural et en milieu urbain.
S'il ne semble pas y avoir de rapport entre le fait d'être installé en ville aux Pays-Bas et la prescription d'une plus grande variété de médicaments [24], les généralistes québécois installés en milieu rural semblent utiliser moins de nouveautés que leurs confrères [8]. Les grandes différences géographiques entre les deux pays interdisent évidemment toute comparaison valable.
En France, une étude de la DRESS menée en 2002 relève que si la part de foyers ruraux dans la zone d'emploi influence la probabilité de prescrire au moins un médicament au cours de la consultation [18], la prescription de génériques apparaît également plus élevée en zone rurale.

Mais la variabilité géographique des prescriptions ne semble pas se résumer à une opposition rural/ urbain. Les études du CREDES [13, 14] déjà citées montrent en effet d'importantes différences dans les prescriptions en fonction de la région d'exercice.
Par rapport à la région Sud-Est choisie comme référence, le coût des prescriptions des généralistes était plus faible en 1994 dans l'Est et le Sud-Ouest, et plus élevé en Île-de-France, dans le Centre et le Centre- Est.
L'analyse par classe thérapeutique montrait également des disparités importantes. Les médecins de la région parisienne et du bassin parisien prescrivaient par exemple moins de statines en 1999 que leurs confrères des autres régions. Plus récemment, une carte établie par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) en 2005 faisait apparaître un pôle de sur-prescription au centre géographique de la métropole, diffusant ensuite en direction du Cotentin et d'une partie du littoral Atlantique. Ces différences ne semblaient alors pas pouvoir être expliquées uniquement par les différences des clientèles (âge et pathologies essentiellement) [31].
L'étude de la DRESS de 2005 aboutissait également à la conclusion que la région d'exercice du médecin apparaît comme un facteur influant tant sur la probabilité de prescrire un médicament que sur le nombre de médicaments prescrits [18].

Ces variations régionales se retrouvent aussi dans d'autres pays. Ainsi en Belgique, les auteurs d'une étude sur les habitudes de prescriptions concernant les patients de plus de 75 ans rapportaient des différences en fonction de la province d'exercice du médecin [6].

I.2.4 Charge de travail/ taille de la clientèle:

Une charge de travail importante et une clientèle de grande taille semblent être des facteurs liés à la prescription d'une plus grande variété de médicaments. C'est ce qui ressort en tout cas de deux études, une danoise [22], et une hollandaise [24].
La taille de la clientèle influence également l'utilisation de médicaments nouveaux, puisqu'une étude canadienne relie le fait d'avoir une grande clientèle et le fait d'utiliser plus de molécules récentes [8]. Une étude danoise va dans le même sens en reliant cette fois le fait d'avoir une petite clientèle et le fait d'adopter moins rapidement des nouveautés [7].

En ce qui concerne la quantité de médicament, une autre étude danoise montre qu'une charge de travail importante est liée à un risque de poly-médication [32]. Une canadienne confirme cette tendance en relevant que plus le nombre de patients vus par jour est important, plus le nombre de médicaments prescrits aux personnes âgées est important [5]. Ce rapport n'est toutefois pas retrouvé dans l'étude belge concernant les patients âgés de plus de 75 ans [6].

Une étude de 1997 (PJ.Lancry et V.Paris « Age, temps et normes : une analyse de la prescription pharmaceutique » citée par la référence 2), partant du constat que plus un médecin fait d'actes, plus

il prescrit de médicaments par acte, émettait l'hypothèse que la prescription agirait comme une substitution au temps de consultation lorsque la durée de cette dernière était plus courte. L'équation se résumait ainsi : grosse charge de travail = moins de temps passé avec chaque patient = recours à la prescription médicamenteuse plus fréquente car moins chronophage que des explications.

Ce facteur a également été étudié à propos de la prescription d'antibiotiques. Il en ressort des résultat contradictoires au Canada où une étude associe grande clientèle et prescription d'antibiotique importante [15], alors qu'une autre ne trouve pas de corrélation entre le nombre de patients vus et le fait d'être un grand ou un petit prescripteur d'antibiotique [16].
En France, l'étude du CREDES de 2003 montre que plus un généraliste effectue de consultations et de visites par jour, plus la probabilité qu'il recoure aux antibiotiques pour rhino-pharyngite est importante [30].

Une étude britannique qui a analysé un indicateurs de performance au regard de la taille de la clientèle ne trouve pas de diminution de cet indicateur en cas de liste de patients de grande taille [25].

I.2.5 Nombre de jours de travail:

Sur deux études analysant ce sujet, l'une, canadienne, rapporte que les médecins ayant plus de jours de travail prescrivent plus de médicaments aux personnes âgées que les autres [5], et l'autre, française, que les médecins libéraux exerçant à temps complet ont une probabilité plus faible de prescrire des génériques [18].

I.2.6 Durée de la consultation:

Deux études françaises relient de manière positive la durée de consultation et la prescription médicamenteuse. Dans la première, la probabilité de prescription et le nombre de médicaments prescrits augmentent avec la durée de la consultation déclarée par le praticien [18]. Dans la seconde, la probabilité de prescription de psychotropes augmente avec la durée de la consultation [33]. Mais dans ce cas précis, les auteurs relève la possibilité d'un biais avec une probabilité peut-être plus grande de mettre à jour des problèmes psychologiques lors d'une consultation plus longue.

Dans les autres pays, le rapport semble inverse. Ainsi, une étude qualitative néo-zélandaise indique que les médecins les plus « coûteux » ont des créneaux de consultations plus courts que les autres. [19].
Idem en ce qui concerne les antibiotiques, avec deux études, une écossaise [34] et une suédoise [35] qui montrent que la durée de consultation est inversement corrélée à la quantité d'antibiotiques prescrits. Selon l'étude suédoise, ce temps de consultation plus long va de pair avec une écoute et une information du patient permettant une prescription moindre d'antibiotique.

I.2.7 Autres activités médicales:

Si une étude française de 2003 arrive à la conclusion que les généralistes exerçant une autre activité médicale à l'extérieur de leur cabinet ont adopté plus rapidement de nouvelles molécules (ici des macrolides de deuxième génération) [36], une étude australienne plus ancienne ne retrouve pas ce rapport [21].

Dans un même ordre d'idée, les médecins participant à un réseau de soins ont une moindre propension à prescrire d'antibiotiques pour traiter une rhino-pharyngite aiguë [30].

I.2.8 Mode de rémunération:

Deux études canadiennes, où deux modes de rémunération coexistent, explorent ce sujet. La première retrouve une forte association entre paiement à l'acte et prescription d'antibiotique par rapport au salariat [15], tandis que la seconde associe le paiement à l'acte avec une plus grande prescription de nouveautés par les médecins généralistes [8].

I.2.9 Divers:

D'autres déterminants ont été analysés, mais le nombre d'études s'y rapportant semble plus restreint.

- Secteur conventionnel : selon l'étude de la DRESS cité plus haut [18], « *les généralistes de secteur à honoraires libres (secteur 2) ont une probabilité plus faible de prescrire des médicaments lors de leurs consultations et prescrivent moins de médicaments que leurs confrères du secteur à honoraires fixes (secteur 1). Les médecins non conventionnés ont au contraire une probabilité beaucoup plus forte de prescrire lors de leurs consultation mais, « toutes choses égales par ailleurs », ils prescrivent moins de médicaments que leurs confrères du secteur 1* ».
- Concurrence : l'hypothèse selon laquelle, plus le médecin fait face à une concurrence importante plus il aurait tendance à prescrire de médicaments pour conserver sa clientèle, n'a pas été validée par cette même étude de la DRESS [18].
- Participation à des Formations Médicales Continues (FMC) : les médecins les plus fortement impliqués dans des FMC ont une moindre propension à prescrire d'antibiotiques pour traiter une rhino-pharyngite aiguë [30].
- Centres d'intérêt : une étude danoise publiée en 2011 ne retrouve pas de lien entre centre d'intérêt déclaré par le médecin et adoption de nouvelles molécules en lien avec ces centres d'intérêt [37].
- Sensibilité des médecins aux attentes des patients : selon une étude néo-zélandaise, les médecins les plus coûteux sont plus sensibles que les autres à la pression des attentes des patients [19].
- Période de consultation : la probabilité de se voir prescrire une antibiothérapie dans le cadre d'une rhino-pharyngite aiguë est plus forte lorsque la consultation à lieu en période épidémique [30].
- Pratiques locales : une revue de la littérature effectuée par la Haute Autorité de Santé (HAS) [2] indique que les comportements de prescription peuvent être influencés par des « standards locaux », c'est-à-dire des « normes plus ou moins formelles partagées entre praticiens ». Il existerait ainsi des « des pratiques de prescriptions standardisées déterminées par la contrainte qu'exerce l'environnement professionnel sur chaque praticien et par la concurrence qui en découle ».
- D'après une étude danoise publiée en 1999 [32], les consultations par téléphone entraînent une sur-prescription.

I.3 Les déterminants liés aux patients:

I.3.1 Sexe:

Les études semblent d'accord sur le fait que les femmes reçoivent globalement plus de médicaments

que les hommes. C'est en tout cas la conclusion de la revue de littérature suisse déjà évoquée [3]. Ce rapport est identique en France d'après l'étude de la DRESS [18] : « *les médecins ont une probabilité de prescrire au moins un médicament au cours de la consultation sensiblement plus importante, « toutes choses égales par ailleurs », pour les femmes que pour les hommes, et dans ce cas, le nombre de médicaments qui leur est prescrit est également supérieur* ».
La proximité entre la sur-prescription et la poly-médication a amené les chercheurs à s'intéresser à ce problème. Il en ressort sans surprise que les femmes y sont plus exposées. Ainsi, dans une étude finlandaise [38], le fait d'être une femme de plus de 85 ans est associé au risque de poly-médication. Une étude danoise [39] utilisant une grille d'analyse différente retrouve elle une poly-médication plus importante chez les femmes que chez les hommes avant 70 ans, cette différence s'estompant par la suite.

Un des biais proposé par une étude française [40] pour expliquer cette sur-prescription à destination des femmes est l'existence d'une pression de prescription (ou d'une demande de prescription) plus importante de la part des femmes. La recherche documentaire n'a pas permis de trouver d'étude dans un autre pays traitant de ce problème.

Sur le plan qualitatif, l'étude de la DRESS [18] relève une probabilité sensiblement plus élevée pour les femmes par rapport aux hommes de recevoir une prescription de génériques.

Des différences hommes/ femmes sont également retrouvées lorsque l'on regarde la prescription de classes pharmaceutiques spécifiques.
Dans le cas des psychotropes en général, l'étude wallonne [6] à propos des patients de plus de 75 ans montre que les psychotropes sont plus prescrits aux femmes qu'aux hommes. Dans le cas précis des anxiolytiques, une étude internationale publiée en 2000 [41] conclue que les femmes sont plus susceptibles de se faire prescrire des anxiolytiques par des médecins généralistes que les hommes.
A l'inverse, en ce qui concerne les antibiotiques, elles ont une moindre probabilité de s'en voir prescrire dans la rhino-pharyngite aiguë que les hommes [30].

D'autres molécules ont été analysées, mais les résultats sont d'interprétation plus difficile. C'est le cas de statines en France qui sont plus prescrites aux hommes qu'aux femmes, mais dans cet exemple, on ne sait pas si le sexe est pris comme variable indépendante ou comme facteur de risque coronarien [14].

I.3.2 Age:

Les auteurs des études s'accordent sur le fait qu'une clientèle âgée est liée à une augmentation des volumes de prescription. C'est par exemple la conclusion de la revue de la littérature suisse déjà citée [3], ou d'une étude nord-irlandaise qui note parallèlement une augmentation des coûts de prescription [42]. Cette augmentation du coût avec l'âge est également retrouvée dans une étude française [13] qui compare les prescriptions aux patients de moins de 15 ans et celles aux patients de plus de 65 ans.
A l'inverse, une étude française de 2007 [43] montre que les consultations consacrées aux enfants donnent moins souvent lieu à une prescription médicamenteuse que les autres.
L'étude de la DRESS [18] apporte une précision intéressante : si le nombre de médicaments prescrits est plus faible pour les patients de moins de 25 ans que pour les patients de plus de 55 ans, l'effet de l'âge du patient apparaît plus limité lorsque l'on tient compte des caractéristiques des médecins. Pour les auteurs, cela est dû au fait que les médecins qui ont une clientèle âgée ont globalement tendance à prescrire plus que les médecins qui ont une clientèle plus jeune.

Corollaire de ces résultats, le risque de poly-médication augmente également avec l'âge des patients.

C'est ce que retrouvent deux études, une danoise [39], et une finlandaise [38] centrée sur les femmes de plus de 85 ans.

La raison de cette différence la plus souvent avancée est l'augmentation de la prévalence des pathologies avec l'âge. Mais l'étude française citée plus haut [40] avance également l'argument d'une pression de prescription (ou demande de prescription) plus importante de la part des personnes âgées.

Toutefois, une étude canadienne [5] affirme que l'âge des patients ne joue pas sur le fait que leur médecin soit ou non un gros ou un petit prescripteur. Ce n'est cependant pas l'avis des caisses d'assurance maladie française qui estiment, sur la base de résultats provisoires pour l'année 2001, que la clientèle des médecins « très gros prescripteurs » est légèrement plus âgée (source : Système National d'Informations Inter Régimes des Professionnels de Santé (SNIR-PS). Résultats provisoires pour l'année 2001 [12]). On ne peut pourtant pas dire que ces études aboutissent à des résultats opposés, puisque les volumes de prescription pris en compte sont différents (« gros prescripteurs » et « très gros prescripteurs »).

En ce qui concerne la variété des médicaments utilisés, les résultats semblent contradictoires avec par exemple une étude danoise [22] qui retrouve un rapport entre clientèle âgée et augmentation de la variété des médicaments prescrits, rapport non retrouvé par une étude hollandaise [24].

D'un point vu qualitatif, des différences liées à l'âge apparaissent également. Ainsi, en France, le fait d'appartenir à une classe d'âge extrême (moins de 13 ans et plus de 69 ans) semble jouer un rôle défavorable sur la prescription de génériques [18].
L'utilisation des médicaments récents est, d'après une étude canadienne, moins importante en cas de grande proportion de personnes âgées dans la clientèle [8].

Des études ont analysé les prescriptions d'antibiotiques en fonction de l'âge des patients, avec des résultats variables en fonction de la question posée. Sur deux études canadiennes, l'une retrouve ainsi un taux de prescription (par patient et par an) d'antibiotiques plus important pour les médecins ayant une clientèle âgée [15], tandis que pour l'autre, il n'y avait pas de différence entre les grands prescripteurs et les faibles prescripteurs d'antibiotiques en rapport avec l'âge de la clientèle [16].
En France, en se référant aux patients, une étude du CREDES [30] indique que les patients âgés de moins de 16 ans ou de plus de 65 ans sont les moins susceptibles de recevoir des antibiotiques dans la rhino-pharyngite aiguë.

Les prescriptions d'autres classes pharmaceutiques ont également été étudiées en fonction de l'âge des patients. C'est le cas des statines, qui étaient, en France en 1999, moins souvent prescrites pour les patients âgés de plus de 45 ans [14], ou des psychotropes, qui, selon une étude internationale [41], sont plus susceptibles d'être prescrits aux patients les plus âgés.

L'indicateur de performance britannique « QOF » déjà utilisé pour analyser d'autres déterminants de prescription, n'indique pas de tendance à une baisse de la qualité des soins en cas de clientèle âgée [25].

I.3.3 Catégorie socioprofessionnelle:

L'étude de la DRESS [18] affirme que, « *toutes choses égales par ailleurs* », la probabilité que le médecin prescrive au moins un médicament à un patient inactif est supérieure à celle observée pour les patients qui occupent un emploi.
Toujours selon cette étude, lorsque l'on prend les employés comme catégorie socioprofessionnelle

de référence, le nombre de médicaments prescrits est plus élevé que pour les artisans, les commerçants, les professions intermédiaires ou les cadres, avec toutefois des différences peu marquées.
En prenant également les employés en référence, une autre étude [13] montre que le coût de la pharmacie à l'issue d'une consultation est plus élevé pour les agriculteurs, les artisans-commerçants (résultat qui semble en contradiction avec le précédent), et les chômeurs.

En considérant le niveau d'étude, une étude menée aux Pays-Bas [24] ne retrouve pas de rapport entre un haut niveau d'éducation des patients et la prescription d'une plus grande variété de médicaments.

En France, au niveau des génériques, les ouvriers et les agriculteurs s'en voient prescrire plus souvent, tandis que les employés, les artisans et commerçants, les cadres et les professions intermédiaires sont dans la situation inverse [18].

L'étude du CREDES de 1998 [13] relevait que l'influence de la catégorie socioprofessionnelle sur l'état de santé se retrouvait sur les prescriptions des médecins généralistes en France, avec une prescription de psychotropes et d'anti-diabétiques nettement plus fréquente que la moyenne chez les chômeurs. Cela était également valable pour d'autres catégories de médicaments.
On retrouve par exemple cette différence pour les prescriptions d'antibiotiques dans la rhino-pharyngite aiguë en France, mais avec un rapport inversé puisque les inactifs en reçoivent moins que les actifs (sans type de profession discriminant chez ces derniers) [30].
Toujours en France, la probabilité de donner des statines est plus élevée chez les patients cadres [14].

Dans les autres pays, les études semblent aller dans le même sens, comme cette étude internationale [41] pour qui les patients les moins scolarisés et les chômeurs sont plus susceptibles de se faire prescrire des anxiolytiques par des médecins généralistes.

Enfin, le score britannique d'indicateurs de performance « QOF » est plus élevé milieu social favorisé, et plus faible milieu social défavorisé [25].

I.3.4 Couverture sociale:

En France, en 2002, le fait de bénéficier de la Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMU-c) est associé, selon la DRESS [18], à une plus forte probabilité de se voir prescrire au moins un médicament à l'issue d'une consultation par rapport aux patients disposant d'un autre type d'assurance complémentaire. Le nombre de médicament prescrit est également supérieur. Les auteurs soulignent toutefois que ces effets peuvent être liés en partie à une différence dans l'état de santé des patients.
D'un autre côté, selon la même étude, les bénéficiaires de la CMU-c ont plus de chance de se voir prescrire un générique que les autres.

Aux Pays-Bas, aucun rapport n'a été retrouvé entre le fait de bénéficier d'une assurance publique et la probabilité de prescription d'une plus grande variété de médicaments [24].

I.3.5 La demande des patients:

Les médecins reconnaissent parfois prescrire à la demande des patients sans que cela ne soit justifié. Ainsi, aux Pays-Bas, la prescription d'antibiotique est plus importante dans la bronchite lorsque les patients sont demandeurs, même lorsque que cette prescription n'était pas, aux yeux des médecins, nécessaire [44].

Cette demande des patients semble également avoir un effet incitatif sur les prescriptions de nouveaux médicaments en Angleterre, d'où l'importance de la publicité pour les médicaments directement adressée au patient (« direct to consumer advertising ») [45].
D'autres études ne retrouvent pas ce facteur d'influence : toujours aux Pays-Bas, la demande des patients ne semble pas avoir d'influence sur les prescriptions pour syndrome intestin irritable et colique néphrétique [26].

Il faut toutefois faire la différence entre demande exprimée par les patients, et le ressenti des médecins.
Ainsi, une étude française de 1997 [46] indique qu'un tiers des médecins interrogés ont le sentiment de prescrire des antibiotiques dans les infections ORL chez l'enfant à la demande pressante des parents. Il existe toutefois un doute sur la réalité de cette demande (surestimation des médecins à propos des attentes de leurs patients) car les études à ce propos ne sont axés que sur le ressenti des médecins, sans prendre en compte l'avis des patients [47]. La revue de la littérature suisse [3] va plus loin en indiquant que c'est la perception qu'a le médecin des attentes de son patient qui est le facteur déterminant dans sa décision de prescrire. Ainsi, selon cette revue, « *s'il est vrai que le taux de prescription triple chez les patients qui s'attendent à recevoir une traitement par rapport à ceux qui ne s'y attendent pas, il décuple chez les patients perçus par leur médecin comme étant demandeur de prescription par rapport à ceux qui, pour le médecin, n'ont pas d'attente* ».

Il existe de plus un « effet boule de neige », ou auto-entretient des prescriptions, décrit par une étude britannique qui a étudié des prescriptions d'antibiotiques entre 1995 et 2000 [48]. A population égale, les médecins qui prescrivent plus facilement des antibiotiques dans les infections respiratoires aiguës ont également plus de consultations pour ce motif. Inversement, les médecins ayant une moindre proportion de consultation se terminant par une prescription d'antibiotique ont un taux moindre de consultation pour infection respiratoire aiguë. D'autre part, les médecins ayant réduit leurs prescriptions d'antibiotique dans les infections respiratoires aiguës ont également un taux moindre de consultation pour ce motif.

I.3.6 Nouveau patient:

En France, selon deux études, une menée en 1994 et une menée en 2002 les médecins prescrivent moins de médicaments [18], et pour un coût de pharmacie moindre [13], aux patients qu'ils ne soignent habituellement pas.

I.3.7 Origine des patients:

Le score britannique d'indicateurs de performance « QOF » ne retrouve pas de tendance à la diminution pour les patients originaires de pays en voie de développement soignés en Grande-Bretagne [25].

I.4 Autres déterminants:

- La relation médecin-malade : selon une étude galloise [49], cette relation va avoir une influence sur la décision de prescrire des antibiotiques dans les maux de gorge de par la valeur symbolique qu'ils véhiculent.
- Le pays d'exercice : lorsque l'on compare la France et l'Allemagne, les représentations socioculturelles font que les médecins français allemands vont avoir une approche axée plus sur la surveillance en ce qui concerne les infections banale comme la bronchite, tandis que

les médecins français vont prescrire beaucoup plus facilement des antibiotiques. En conséquence, pour les patients français, la nécessité d'un antibiotique, et donc d'une consultation médicale, est nécessaire devant l'association toux + expectoration [50].

- L'incertitude : en situation d'incertitude diagnostique, les médecins français ont tendance à terminer plus souvent la consultation avec une prescription médicamenteuse, mais ils prescrivent moins de médicaments différents. Et lorsque le diagnostic est en attente, ils prescrivent moins souvent des médicaments et en moins grande quantité [18].

I.5 Conclusion :

La littérature concernant les déterminants de la prescription est donc relativement étoffée.

Sans prétendre à l'exhaustivité (ce chapitre ne se veut pas une revue systématique de la littérature), on se rend compte que les résultats obtenus sont souvent contradictoires, ou ne s'intéressent qu'à des sous-ensembles de population, à une classe médicamenteuse, ou à une caractéristique précise de la prescription (le coût, le nombre de ligne par ordonnance,...), ce qui rend difficile toute comparaison.

Quelques tendances semblent toutefois se dessiner :

- En ce qui concerne les déterminants liés aux médecins ou à leur exercice :
  - les médecins femmes semblent prescrire plus en quantité que leurs confrères masculins
  - l'âge élevé du praticien favoriserait peut-être la prescription de plus de médicaments, mais cela n'est pas retrouvé dans toutes les études
  - l'installation en groupe semble favoriser l'adoption rapide de nouveautés
  - la charge de travail et la taille de la clientèle croissantes paraissent être associées à plus de prescriptions (sauf pour des patients de plus de 75 ans), à l'utilisation d'une gamme plus large de médicaments, et à l'utilisation de plus de médicaments nouveaux
  - l'université d'origine influe sur les prescriptions, ce qui semble logique en regard de la diversité des enseignements (même si la tendance est à les uniformiser)
  - les prescriptions des médecins varient selon leur environnement professionnel, la région d'installation, et le pays d'exercice.

- En ce qui concerne les patients :
  - Les femmes auraient tendance à recevoir plus de médicaments que les hommes
  - Les personnes âgées se voient prescrire plus de médicaments, et pour des coûts plus importants, ce qui semble également logique en raison d'une prévalence des pathologies augmentant avec l'âge.

Toute conclusion définitive semble délicate, tant les variables sont nombreuses, sans compter les évolutions culturelles ou sociétales [51]. En outre, pour la plupart de ces tendances, il conviendrait de préciser les mécanismes.

Un des buts de ce domaine d'étude pourrait être la création de modèles de prédiction de prescription, mais ceux-ci ne semblent pouvoir être réalisables que sur des thèmes transversaux (coût, volume,...).

Des schémas ont été proposés qui intègrent différents déterminants de la prescription, mais ils se gardent bien d'indiquer dans quel sens ces déterminants pourraient agir. Ainsi ce schéma de décision clinique proposé par des auteurs américains qui, aux déterminants évoqués, intègrent des facteurs liés aux pathologies et aux sources d'information :

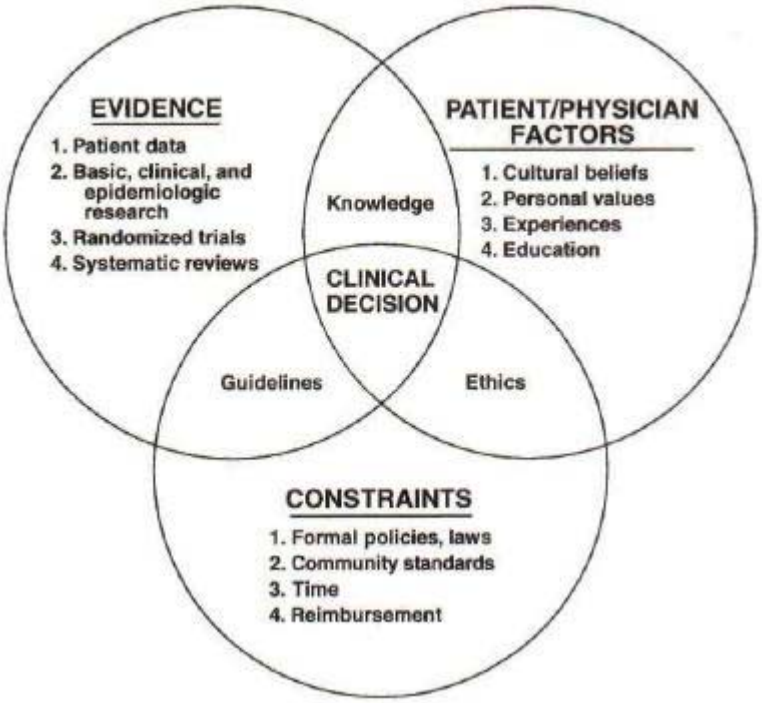


Fig. 1 : facteurs entrant dans la décision clinique [52]

II. La production et la diffusion de l'information médicale:

L'information scientifique en générale et médicale en particulier, est abondante, voir surabondante, de nature et d'origine différentes, et les médecins vont avoir des choix à effectuer pour sélectionner l'information dont ils vont avoir besoin pour actualiser leurs connaissances et améliorer leurs pratiques.
Ce chapitre va esquisser à grands traits les caractéristiques de cette information à destination des médecins, avant de voir sous quelles formes elle se présente et de quelle manière elle est utilisée.

II.1 L'information scientifique :

L'information scientifique en générale et médicale en particulier se répartit en deux catégories : l'information primaire et l'information secondaire [53].

II.1.1 L'information primaire :

C'est une information originale, inédite et nouvelle, rapportant les résultats d'un travail de recherche expérimentale ou conceptuelle. La méthode utilisée pour obtenir ces résultats est décrite et doit respecter certains standards. Dans le domaine du médicament, ces travaux de recherche sont essentiellement représentés par les essais cliniques, mais il peut également s'agir d'études basées sur des entretiens, sur des analyses de données autres que cliniques, etc...
Ces informations sont transmises les plus souvent sous forme d'articles scientifiques (littérature primaire), publiés dans des revues plus ou moins spécialisées, mais elles peuvent également être présentées sous forme de communications lors d'un congrès, ou être intégrée à des travaux de mémoires, de thèses, ou publiées sous forme de livre. Certains de ces travaux ne seront cependant jamais publiés.
Ces articles sont généralement stockés dans des bases de données dont la plus complète est la bibliothèque numérique du congrès américain, consultable via l'interface informatique Pubmed, où elles sont accessibles de manière plus ou moins complète (du simple titre à l'article complet, en passant par un résumé). La consultation de ces bases de données nécessite un certain apprentissage. Elle s'adresse généralement aux praticiens ayant une activité de recherche.
Les informations primaires sont donc difficilement utilisables par les médecins en pratique courante, car elles sont pléthoriques, de lecture souvent complexe et chronophage, et, difficulté supplémentaire pour le lecteur français, rédigées en grande majorité en anglais.

II.1.2 L'information secondaire :

L'information secondaire a pour but de rendre accessible l'information primaire en la recensant, l'analysant, la synthétisant, et la commentant. Elle est obtenue par différentes méthodes, comme par exemple les revues systématiques de la littérature, les méta-analyses, ou les méthodes consensuelles.
Pour donner un exemple, une revue systématique de la littérature va employer des stratégies scientifiques dans le but de limiter les biais, afin de rassembler et d'évaluer toutes les études traitant d'une question clinique spécifique, pour au final en synthétiser les résultats [54].

L'information secondaire est publiée dans des journaux plus ou moins spécialisés sous forme d'articles de synthèse, de résumés d'articles éventuellement commentés,... Elle peut également être retrouvée dans des guides de bonne pratique, des manuels de médecine, des données réglementaires au sujet du médicament (monographies, fiches de transparence), des communications orales, des

programmes de formation scientifiques, des sites Internet,... Elle s'adresse à tous les praticiens, qu'ils aient ou non une activité de recherche.
La littérature secondaire peut être produite sous l'égide de différents promoteurs : institutions, sociétés savantes, industriels,...

Une fois cette information produite, elle va être diffusée auprès des médecins par différents vecteurs. A noter qu'au sein d'un même vecteur, comme une revue médicale, peuvent coexister des informations primaires et secondaires, issues de promoteurs différents (institutions et industries par exemple). Le médecin va donc avoir à sa disposition un certain nombre de source d'information dont il va se servir pour parfaire ses connaissances.

De par le temps nécessaire à leur lecture et à leur compréhension, les informations de la littérature secondaire ne sont généralement pas utilisables par les médecins pendant leur activité de soin. Elles deviennent toutefois utiles dans le cadre de la recherche d'information en-dehors du temps de consultation, d'autant plus que leur format est adapté au public visé (nationalité, spécialité, centre d'intérêt).

II.2 Le devoir de formation continue en France :

Le médecin, dans sa pratique, se doit d'actualiser ses connaissances. C'est une obligation morale vis à vis du patient qui vient le consulter en confiance, déontologique (article 11 du Code de Déontologie médicale : « *tout médecin doit entretenir et perfectionner ses connaissances* »), mais aussi légale.
En effet, depuis l'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins, tout médecin a une obligation légale de se soumettre à une Formation Médicale Continue (FMC). Cette obligation de FMC a été complétée par la loi du 13 août 2004 (article R.4127-11 du Code de Santé Publique) avec une obligation d'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP). En raison d'une certaine complexité d'application et de sanctions plutôt théoriques en cas de non-respect, ces dispositifs n'ont pas, loin s'en faut, remporté l'adhésion des médecins.
Ces obligations doivent être remplacées en 2012 par le Développement Professionnel Continu (DPC), prévu par l'article L6155-1 de la loi sur la réforme de l'Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires (loi HPST) du 21 juillet 2009. Là encore, son adhésion par les médecins reste incertaine.

Les informations secondaires vont constituer le cœur de ces formations obligatoires. Les formations validantes pour la FMC vont donc être représentatives de la plupart des vecteurs de l'information secondaires à la disposition des médecins français.
On distinguait ainsi pour la FMC [55] :

- les formations présentielles : séminaires, congrès, enseignement post-universitaire, diplôme universitaire, diplôme inter-universitaire
- les formations individuelles à distance : abonnements à des périodiques médicaux, acquisition d'ouvrages médicaux, multimédias et sites web agréés
- les situations professionnelles formatrices : formation professionnelle des salariés, missions d'intérêt général (qualité, organisation des soins et prévention) dans des structures organisées, activité de formateur et de jury, recherche et publications personnelles

A ces vecteurs, on pourrait ajouter, entre autres, les publications institutionnelles (guides de bonne pratique de la HAS, fiches de bon usage des médicaments,...), ou les messages promotionnels diffusés par les industries du médicament (ces derniers feront l'objet d'un chapitre à part entière).

II.3 L'utilisation des vecteurs de l'information médicale en France :

Les médecins français disposent d'une grande diversité de sources d'informations médicales. Face à cette abondance, quelles sont leurs préférences et leurs opinions vis-à-vis de ces sources ?

II.3.1 Préférences des médecins :

Un rapport du Sénat pointait en 2006 les lacunes à propos des connaissances sur les pratiques des médecins en matière de formation [56], malgré l'importance de cette question. Le constat était identique quelques années après, lorsqu'un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) pointe à nouveau en 2008 le manque de données « *permettant d'apprécier les pratiques des médecins, leurs attentes, leurs besoins, et leurs difficultés* » [57].

Deux travaux permettent toutefois de se faire une idée sur ce sujet.

Le premier est un travail de thèse soutenue en 2005 [58], où 800 médecins généralistes ont été interrogés en France métropolitaine sur leurs sources et moyens d'information habituels. La première place de ce classement était occupée par le Vidal®, suivi de près par les visiteurs médicaux, puis par la presse médicale quotidienne ou hebdomadaire. En milieu de classement, loin derrière la visite médicale, se trouvaient l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), intégrée depuis à la HAS, et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Et en fin de classement se trouvaient les congrès et les informations diffusées par la CNAMTS.

Le second travail est une enquête de l'institut de sondage IPSOS réalisée pour le compte de la HAS en 2009 [59] auprès d'un échantillon représentatif de 800 médecins libéraux, dont environ la moitié de généralistes. Les médecins généralistes accordent leur préférence au même trio de tête que dans la thèse de 2005, mais dans un ordre différent, avec en premier la presse médicale, suivie du Vidal® et des visiteurs médicaux. A nouveau en fin de classement pour les généralistes, les congrès et l'information issue des institutions publiques.

II.3.2 Crédibilité des sources :

Les connaissances à propos de la crédibilité qu'accordent les médecins français aux différentes sources d'informations à leur disposition sont encore plus lacunaires.
Selon la thèse de 2005 citée au paragraphe précédent [58], si le Vidal® et la presse médicale restent en tête du classement (quasiment au même niveau que la FMC et les avis des confrères spécialistes), talonnés par l'ANAES et L'AFSSAPS, la visite médicale se trouve cette fois loin derrière. Les informations issues de la CNAMTS arrivent encore en fin de classement.

Une seconde enquête datant de 2010, également intégrée à un travail de thèse [60], a interrogé une centaine de médecins du département du Doubs. Les résultats sont assez proches de ceux trouvés dans le travail précédent :
« *Vidal®, les guides élaborés par la HAS, les FMC organisées par les associations de formation, et l'avis des confrères spécialistes arrivent en tête des sources d'information les plus crédibles : elles sont jugées « très crédibles » ou « crédibles » par au moins 88 % des répondants.*
En revanche, les FMC organisées par l'industrie pharmaceutique, la presse gratuite, les visiteurs médicaux et les sites Internet créés par l'industrie pharmaceutique sont jugés comme « très crédibles » ou « crédibles » par respectivement 49 %, 42 %, 23 % et 15 % des répondants.
On remarque également que :

- *la presse sur abonnement est jugée plus crédible que la presse gratuite (81 % vs 42 %)*
- *les FMC organisées par des associations de formation sont jugées plus crédibles que les FMC organisées par l'industrie (88 % vs 49 %)*
- *les sites Internet issus de structures indépendantes sont jugés plus crédibles que les sites émanant de groupes pharmaceutiques (63 % vs 15 %)* ».

II.4 Efficacité des différents vecteurs d'information :

Une revue de la littérature de l'ANAES publiée en 2000 a cherché à faire le point sur les travaux évaluant l'efficacité des méthodes de diffusion des recommandations médicales [(61)].

Ses conclusions étaient, par ordre décroissant d'efficacité :

- Interventions d'efficacité démontrée ayant un effet intervention important :
  - visites à domicile (impact retrouvé dans 13 études sur 18)
  - rappels (*reminders*)
- Interventions d'efficacité démontrée, mais avec un effet intervention limité :
  - audit-retour d'information (impact retrouvé dans 27 essais sur 34)
  - FMC interactive (impact retrouvé dans 9 études sur 17)
- Interventions d'efficacité discutable ou non clairement démontrée :
  - leaders d'opinion (impact retrouvé dans 2 études sur 8)
  - démarche qualité (absence d'impact dans 3 essais contrôlés de qualité discutée)
- Interventions inefficaces :
  - diffusion simple (9 essais concordants)
  - Formation Médicale Continue dans ses formes traditionnelles (4 essais concordants)

Les auteurs de cette revue regrettaient toutefois la rareté des travaux français de bonne qualité sur ce sujet, tout en notant que les rares résultats disponibles allaient dans le même sens que ceux issus de la littérature internationale.

Des essais publiés ultérieurement semblent aller dans le même sens. C'est le cas d'une étude britannique publiée en 2003 [(45)] qui retrouve l'inutilité de la diffusion simple et passive de documentation et l'importance des visites à domicile (ici par les représentants de l'industrie pharmaceutique). Seule différence : une plus grande importance accordée aux leaders d'opinions. En ce qui concerne justement ces leaders d'opinion, une revue de la littérature de la bibliothèque Cochrane de 2011 [(62)] estime qu'ils pourraient aider à promouvoir l'Evidence-Based Medicine (ou médecine factuelle), mais en raison de l'hétérogénéité des études, cette efficacité reste incertaine.

Nouveaux venus dans le paysage de la diffusion d'information, les systèmes informatiques de support à la décision (ou Logiciels d'Aide à la Prescription ou LAP) semblent avoir une grande efficacité en ce qui concerne la transmission d'information (notamment pour le suivi de recommandations [(63)], mais leur diffusion est pour l'instant restreinte, même aux Etats-Unis [(64)].

II.5 Conclusion :

Les médecins ont donc à leur disposition toute une somme d'informations scientifiques, plus ou moins adaptée à leur pratique, dont ils vont se servir pour actualiser leurs connaissances et remplir ainsi leurs obligations de formation tant déontologiques que légales.

Cette information leur parvient au travers plusieurs types de vecteurs qui diffèrent entre eux par leur

« popularité » auprès des médecins, par la crédibilité dont ils jouissent d'un point de vue scientifique, et par leur efficacité quant à la diffusion des messages.

Il est intéressant de noter ici que les vecteurs les plus sollicités ne sont pas forcément ceux qui sont perçus comme crédibles. Ainsi, si les médecins français font fortement confiance à la documentation de la HAS, ils ne l'utilisent pas de manière préférentielle. A l'inverse, la visite médicale dispose de beaucoup moins de crédibilité, alors que les médecins ont fortement recours à elle. Il existe donc un paradoxe au niveau de l'utilisation de l'information scientifique par les médecins.

L'efficacité des différents vecteurs d'information évaluée par des essais cliniques est également à mettre en rapport avec leur crédibilité scientifique. A nouveau, les vecteurs qui semblent être les plus efficaces, comme par exemple la visite à domicile (c'est-à-dire la visite médicale), ne sont pas forcément ceux qui bénéficient de la meilleure crédibilité.

III. Place de l'industrie pharmaceutique dans la diffusion de l'information médicale :

Parmi les producteurs d'information secondaire, l'industrie pharmaceutique occupe une place singulière. Elle est largement reconnue comme étant une source d'information en médecine générale, notamment en ce qui concerne les nouveaux médicaments [65].
Ce chapitre va être consacré aux moyens dont elle dispose pour promouvoir ses messages auprès des médecins.

III.1 Les moyens financiers :

Le marché mondial du médicament réalisait en 2010 un chiffre d'affaire estimé à environ 870 milliards de dollars. Sur le marché européen, la France se situait en seconde position, derrière l'Allemagne [66].

Dans l'industrie prise dans son ensemble, les entreprises dépensent en moyenne 2% de leurs revenus en promotion. Pour les industries pharmaceutiques, au milieu des années 2000, ce chiffre s'élevait à 15-25%. Cette fourchette est large, mais les données sur les dépenses promotionnelles dans ce secteur sont rares [67].

Les chiffres de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) montrent qu'en 1989, les firmes pharmaceutiques ont dépensé 24% de leur budget en marketing, alors qu'elles n'en ont dépensé que 13% en recherche et développement. Le graphique suivant montre qu'en 2005, trois des plus grosses entreprises pharmaceutiques mondiales ont chacune investi plus d'argent dans le marketing que dans la recherche et le développement

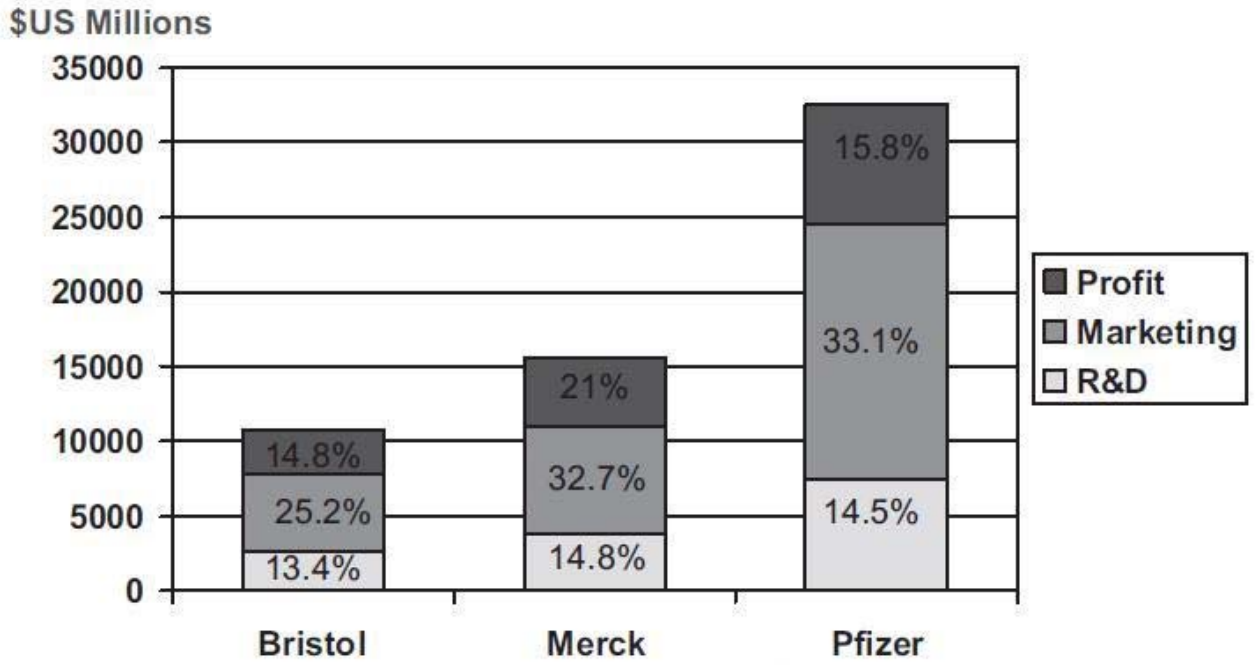


Fig.2 : Répartition des dépenses [68]

En France, si les industries communiquent volontiers sur les dépenses en terme de recherche et développement (12,5% du chiffre d'affaire investit dans ce secteur en 2008), les chiffres concernant les dépenses marketing sont beaucoup moins accessibles [66].

On peut toutefois se faire une idée relative du poids de ces deux secteurs en regardant les chiffres de la masse salariale. En 2009, selon les chiffres du LEEM (organisme professionnel regroupant Les Entreprises du Médicament), les effectifs du secteur commercialisation/ diffusion représentaient 29% des emplois de l'industrie pharmaceutique, tandis que le secteur recherche/ développement n'en représentait que 15% [66].

Au sein de ces dépenses marketings, la visite médicale est de loin le premier poste budgétaire, comme l'indique le tableau suivant, tiré d'un rapport de l'IGAS de 2007 [69] auquel il sera souvent fait référence :

	En % du CA France + export	En % des dépenses de promotion France
Information médicale	**10,6 %**	**86,6 %**
dont Visite médicale	8,8 %	75,8 %
dont Congrès	1,0 %	8,6 %
dont Echantillons	0,3 %	2,2 %
Publicité	**1,6 %**	**13,4 %**
dont Presse médicale	0,7 %	5,7 %
dont Autres frais	0,9 %	7,7 %
Dépenses de promotion France	**12,2 %**	**100 %**

Fig. 3 : Répartition des investissements promotionnels de l'industrie pharmaceutique en France en 2004[69].

Toujours selon ce rapport, les visiteurs médicaux représentaient en 2006 22% des effectifs de l'industrie pharmaceutique. Une étude de la société Eurostaf citée par un rapport de la HAS avançait qu'en 2007, les dépenses de visite médicale représentaient 7,4% du chiffre d'affaires. L'IGAS estimait elle ces dépenses sous-estimées car ne prenant pas en compte le coût de l'encadrement des visiteurs médicaux ni celui des prestataires. En intégrant ces coûts, les dépenses consacrées à la visite médicale atteignaient 14% du chiffre d'affaires [70].

III.2 Les moyens de diffusion :

III.2.1 Méthodes directes : la publicité [71] :

La publicité sur les médicaments est régie par l'article L5122-1 du code de la santé publique : (extrait) « *On entend par publicité pour les médicaments à usage humain toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur* »
De manière plus spécifique, la publicité à destination des professionnels de santé est, elle, encadrée par les articles L5122-8 à L5122-17 du code de la santé publique.

III.2.1.1 La visite médicale :

L'activité des visiteurs médicaux est considérée par la loi comme une forme de publicité (art L 5122-1 sur la publicité pour les médicaments).
Elle est la principale arme promotionnelle de l'industrie pharmaceutique en direction des médecins [72]. Elle représentait par exemple au Canada plus de 50% du budget promotionnel en 1989 [73]. Dans une étude étasunienne publiée en 2003 sur les promotions en faveur des antihistaminiques, le budget de toutes les actions marketing à destination des médecins hors visite médicale ne représentait que 13% du budget consacré à cette dernière [72]. En France, en 2004, d'après les chiffres du LEEM cités par le rapport de l'IGAS [69], la visite médicale représentait 75,8% des dépenses de promotion ! La visite médicale est donc, de loin, le moyen promotionnel le plus important en direction des médecins.

III.2.1.1.1 Principes :

Le visiteur médical (également appelé délégué médical, informateur ou attaché scientifique, conseillé thérapeutique,...) présente, lors d'une rencontre en tête-à-tête avec le médecin, des spécialités commercialisées par le laboratoire qui le rémunère. Le médecin les reçoit avec ou sans rendez-vous, selon ses habitudes. Selon les chiffres de l'IGAS [69], le visiteur médical rencontre environ 5 à 6 médecins par jour, et présente, lors d'entretiens qui durent 7 à 8 minutes, en moyenne 3 produits. Les produits peuvent être nouveaux, ou il peut s'agir de rappels sur des spécialités plus anciennes. Il réalise ainsi 1000 contacts par an auprès de 333 médecins généralistes. La visite est donc généralement brève et ne concerne que peu de produits.

III.2.1.1.2 Description de la profession [69] :

Les visiteurs médicaux sont le plus souvent intégrés à une entreprise pharmaceutique et donc directement rémunérés par cette dernière (84% des 21 900 visiteurs médicaux en 2007 d'après le LEEM [74]). Les autres (16% en 2007) sont des prestataires d'entreprises extérieures embauchés pour le lancement d'un produit ou une action ponctuelle de promotion. Ils sont à 61% affectés à la promotion auprès des médecins généralistes, les autres démarchant les spécialistes, les pharmacies, ou les hôpitaux.
Lorsqu'ils sont intégrés au sein d'un laboratoire, les visiteurs médicaux dépendent d'un point de vue hiérarchique du département visite médical et non pas du département marketing (cf. annexe 1).

C'est une profession relativement jeune (âge moyen 42,5 ans) et très féminisée (72,9% de femmes) [74]. Ce dernier détail n'est pas sans importance lorsque l'on sait que les médecins généralistes sont, pour l'instant, majoritairement des hommes...

Leur rémunération est constituée d'une part fixe (48 000 euros annuels en moyenne en 2005 pour un visiteur) et d'une part variable, cette dernière pouvant représenter jusqu'à un tiers du revenu total. L'impératif commercial n'a cessé de croître dans la rémunération des visiteurs médicaux depuis une trentaine d'années puisqu'auparavant, les primes de rendement ne constituaient pas plus de 10 % du salaire [56].

D'un point de vue géographique, le territoire français est découpé en 746 unités géographiques d'analyse (UGA). L'UGA constitue un niveau d'agrégation minimum pour connaître les ventes détaillées des produits de l'industrie pharmaceutique sur un périmètre géographique donné [75]. Chaque visiteur médical est affecté à un secteur qui comprend une ou plusieurs UGA. Les niveaux supérieurs sont les régions de ventes qui sont chapeautées par un directeur régional. Chaque

laboratoire possède donc un réseau très dense de visiteurs médicaux, ce qui permet de couvrir efficacement tout le territoire français.

III.2.1.1.3 Les aides à la communication [76] :

Afin de faciliter la transmission des messages, les visiteurs médicaux vont, lors de leur entretient avec le médecin, utiliser un certain nombre d'outils et de techniques de communications

- Les aides visites : il s'agit d'un support écrit, le plus souvent de grandes plaquettes plastifiées (même si l'outil numérique est de plus en plus utilisé), visuellement agréables, réalisées avec le plus grand soin par les services marketing. Il sert de support au discours oral (lui-même calibré) du visiteur médical. Les avantages de la spécialité présentée sont bien entendu mis en avant, renforcés par la présentation d'une étude forcément favorable au traitement, dont les éléments à la disposition du médecin sont bien souvent insuffisants pour juger de sa solidité scientifique. Les sujets abordés sont : la composition, la présentation/ voie d'administration, les propriétés, les indications, les posologies, les effets indésirables, les prix et les conditions de remboursement. Ces aides de visites sont depuis quelques années systématiquement soumises à un contrôle préalable des autorités sanitaires, et ont été à l'origine de nombreuses interdictions de publicité.

- Les fiches posologiques : elles doivent reprendre le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) tel qu'il a été validé par la commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Sa remise au médecin est obligatoire (Article R5122-11 du Code de la Santé Publique, repris par la Charte de la Visite Médicale). A nouveau, les avantages du médicament présenté seront mis en avant.

- L'avis de la Commission de Transparence : il définit le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) du produit présenté par rapport aux autres spécialités déjà disponibles. Là encore, sa remise au médecin est obligatoire (Article R5122-11 du Code de la Santé Publique, repris par la Charte de la Visite Médicale).

- Les « tirés à part » de la presse : ce sont des reproductions d'articles parus dans la presse médicale, parfois écrits par des leaders d'opinion. Ils sont à l'avantage du produit présenté. Ils peuvent aussi souligner l'insuffisance de prescription dans une pathologie (« les hypertendus ne sont pas suffisamment traités »), ou bien encore présenter des « nouvelles » pathologies qu'il convient de traiter, dont la limite avec le physiologique est sujet à discussion [77].

- Les échantillons : ils sont interdits depuis 2004 et la signature de la Charte de la Visite Médicale (cf. paragraphe III.2.1.1.5). Le médecin a néanmoins toujours le droit d'en obtenir, mais uniquement à sa demande et par écrit (Article R5122-17 du Code de la Santé Publique). Cette interdiction n'est pas sans fondement, puisque cette disponibilité d'échantillons pouvait modifier les prescriptions des médecins. C'est ce qui ressort notamment d'une étude américaine publiée en 2000, qui relevait que la disponibilité d'échantillons amène les médecins à prescrire des médicaments qui diffèrent de leur choix habituels [78]. Une autre étude publiée en 2005 montrait que les internes ayant accès à des échantillons sont plus enclins que les autres à prescrire ces médicaments, et moins enclins à choisir des médicaments en vente libre ou des médicaments peu onéreux [79].

- Les cadeaux et invitations: en France, jusqu'en 1993, les relations d'intérêt entre les médecins et l'industrie pharmaceutique n'étaient encadrée que par le seul code de déontologie. Celui-ci stipule que « *les médecins ne peuvent aliéner leur indépendance professionnelle sous quelque forme que ce soit (article R 4127-5), doivent se garder de toute attitude publicitaire (article R 4127-13) et ne peuvent solliciter ou accepter un avantage, en nature ou en espèce, pour une prescription ou un acte médical quelconque article R 4127-24)* ». Il s'agissait donc plutôt de grands principes moraux que de règles bien définies. De fait, les médecins se voyaient offrir « sans contrepartie » des voyages, des repas, ou divers objets comme du matériel de bureau, voir du petit électroménager.
  La question s'est alors posée de savoir si ces pratiques ne pouvaient pas être assimilé à de la corruption dissimulée, et le législateur a fini par encadrer ces pratiques par la loi du 30 janvier 1993, dite « loi anti-cadeaux », modifiée en 1994, 2000, 2002, et 2007 (actuellement article 4113-6) : « *Est interdit le fait, pour les membres des professions médicales mentionnées au présent livre, de recevoir des avantages en nature ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte, procurés par des entreprises assurant des prestations, produisant ou commercialisant des produits pris en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale. Est également interdit le fait, pour ces entreprises, de proposer ou de procurer ces avantages* » (cf. annexe 2).
  En pratique, en 2012, les médecins peuvent toujours se faire inviter à des congrès ou à des soirées de formation par un laboratoire, à condition que ce dernier en fasse la demande à l'Ordre des médecins qui doit vérifier l'intérêt scientifique de l'événement. Les frais d'hospitalité (logement, repas,...) qui doivent être «raisonnables et limitées», peuvent être intégralement pris intégralement en charge par le laboratoire lorsque la manifestation est départementale ou de proximité, mais les médecins doivent participer financièrement lorsqu'il s'agit de manifestations nationales ou internationales.
  En ce qui concerne les cadeaux, ils sont désormais tous interdits depuis 2008 et la charte de la visite médicale, même s'ils sont de valeur négligeables [(70)]. Cette interdiction n'est pas sans fondements, puisque des études ont montré l'influence qu'avaient ces « petits cadeaux » sur les prescriptions des médecins [(80)].
  Quant aux les repas (généralement dans un restaurant réputé), il s'agit surtout pour le visiteur médical de créer des liens de cordialité avec le médecin, afin de faciliter les visites à venir. Dans sa thèse sur l'information dispensée par les visiteurs médicaux [(76)], Stéphane GRANDILLET rapporte que selon une étude menée par « Smart Pharma Consulting », l'augmentation des budgets de repas professionnels est un des plus importants leviers d'amélioration de performance pour les visiteurs médicaux interrogés.

- Les références aux leaders locaux d'opinion : au cours de l'entretient, pour faire passer son message auprès des médecins généraliste, le visiteur médical va utiliser des références à des points de vue de spécialistes ou d'autre médecins généralistes. Cette référence a son importance lorsque l'on sait le crédit qu'accordent les médecins généralistes aux opinions des leaders locaux d'opinion [(81)].

III.2.1.1.4 Ciblage et personnalisation de la visite médicale :

Une étude danoise en 2007 remarquait que le nombre de visiteurs médicaux reçus variait grandement d'un médecin à l'autre, sans qu'il ne soit possible par cette étude de savoir si ce sont les médecins qui régulent ces contacts ou si c'est l'industrie qui cible les médecins ayant le meilleur potentiel de réponse vis à vis de leur promotion [(81)].
En France, au vu des recueils de données effectués pour le compte de l'industrie pharmaceutique, il semble permis d'affirmer que les médecins ne sont pas démarchés au hasard.

III.2.1.1.4.1 Le ciblage [82, 83] :

Afin de rentabiliser au maximum la visite médicale, des analyses fines des ventes de médicaments sous forme de panels sont réalisées en allant chercher l'information à tous les niveaux : des grossistes aux patients, en passant par les médecins et les pharmacies.
En France, deux sociétés se partagent l'essentiel du marché du panel : la société française CEGEDIM et la branche française de l'américain IMS HEALTH. De manière schématique, ces deux sociétés fournissent aux industriels du médicament trois types de données, obtenus avec différents outils ou filiales :

- des données concernant les ventes :
  - pour IMS HEALTH : entrées en pharmacie avec l'outil LMP (Le Marché Pharmaceutique), sorties vers le patient avec SDM (Suivi de la Dispensation du Médicament) au niveau national et XPONENT au niveau sectoriel, et consommation par catégorie d'établissement hospitaliers avec EHPP (Étude Hospitalière Public et Privée)
  - pour CEGEDIM : pas de commercialisation de panel sur les ventes, mais simplement prestataire informatique du GERS (cf. ci-dessous)

- des données concernant les prescriptions en observant les comportements des médecins :
  - pour IMS HEALTH : relevé d'ordonnances avec EPPM (Étude Permanente de la Prescription Médicale, connue sous le nom de DOREMA, avec trois types d'informations différentes : DOREMA médicament, DOREMA maladie, et DOREMA effets attendus), anonymisation de dossiers patients informatisés avec DISEASE ANALYSER, déclaration de médecins suite à l'envoi d'un questionnaire par courrier (outil LOGIMED) permettant la qualification des prescripteurs
  - pour CEGEDIM : anonymisation des dossiers patients informatisés avec sa filiale THALES, déclaration de médecins suite à l'envoi de questionnaires par mailing (outil ICOMED) permettant la qualification des prescripteurs

- des données concernant les résultats de promotion :
  - pour IMS HEALTH : avec l'outil MEDIAZOOM
  - pour CEGEDIM : avec sa filiale CAM (Cabinet Antoine Minkowski)

Précisions concernant le GERS (Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques) :

Il s'agit d'un Groupement d'Intérêt Économique (GIE) créé en 1974 par des entreprises de l'industrie pharmaceutique française afin de mettre en commun leurs données de ventes, et améliorer ainsi la compréhension et le suivi de leurs marchés [84]. Les données proviennent à la fois des facturations des grossistes et des chiffres de vente directe des laboratoires adhérents au GERS auprès des pharmaciens. Ces données sont analysées par le CEGEDIM (plus précisément, depuis novembre 2010, par une filiale créée dans ce but nommée GERS-SAS), et sont ensuite revendues à ses adhérents [85], ou le cas échéant à des autorités publiques comme le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) ou l'Institut de Recherche et de Documentation en Économie de la Santé (IRDES). Le laboratoire peut acheter les résultats à plusieurs niveaux géographiques (pays, UGA, secteur,...), avec une utilisation différente pour chaque cas : suivi de l'évolution d'un produit par rapport à ses concurrents directs au niveau national, suivi de l'efficacité de la visite médicale au niveau régional et sectoriel,... Ce sont d'ailleurs en partie les résultats du GERS qui serviront à calculer la part variable du salaire du visiteur médical [86].

Au final, la pratique du ciblage sert donc d'une part à repérer les « clients » (donc ici les médecins) stratégiques qu'il est plus avantageux de démarcher (et en particulier les plus gros prescripteurs), et d'autre part à suivre l'efficacité des actions promotionnelles entreprises.

III.2.1.1.4.2 La segmentation [71, 82] :

Cette technique marketing inspirée des pratiques des industries de grande consommation comme Coca Cola ou Levi's, est désormais appliquée par les industries du médicament. Cette segmentation « *consiste à découper le marché en sous-ensembles, homogènes selon des critères choisis par l'entreprise, et de tailles suffisantes pour pouvoir être la cible d'un marketing mix spécifique* ». Le but étant d'adapter l'offre à des types de clients.
Dans ce cadre, les données intègrent des variables divers pour aboutir, par exemple à une typologie des médecins généralistes, avec un argumentaire qui changera en fonction du profil de médecin démarché. Un exemple de segmentation est donné par une étude de la société Quatrax, spécialisée dans les études marketing client, et qui définit quatre type de praticiens : les « apôtres » ou adeptes de la relation avec les laboratoire, plutôt hommes, ils ne sont « pas très génériques » et sont plutôt disponibles ; les « otages » pour qui la relation est importante, mais qui n'en sont pas satisfaits ; les « mercenaires » (satisfaits de la relation, elle n'est cependant pas importante à leurs yeux) ; les « réfractaires », une catégorie qui se situe plutôt dans les rangs des femmes, qui se disent peu disponibles, n'apprécient pas un laboratoire en particulier et sont plutôt pro génériques [87].
Les visiteurs médicaux adapteront ainsi la présentation des produits à chaque type de médecin.

III.2.1.1.4.3 Le « profiling » :

Dans le but d'optimiser leur action, les visiteurs médicaux disposent également de fichiers permettant de connaître différentes caractéristiques des médecins qu'ils démarchent, tant sur le plan professionnel que personnel.

Le « profiling », qui permet « *la prise en compte du profil client dans la relation globale avec l'entreprise, est source d'efficacité commerciale et de relation pérenne* » [88].
Ainsi, le fichier TVF [76], du groupe CEGEDIM, est une des bases de données utilisées par les laboratoires. Pour chaque médecin, il propose des renseignements variés comme sa date de naissance, sa faculté d'origine, ses centres d'intérêts médicaux (pédiatrie, homéopathie,...), ses conditions de réception des visiteurs médicaux... Ces fichiers sont ensuite régulièrement complétés par les visiteurs médicaux eux-mêmes, qui y intègrent des données plus personnelles concernant le médecin (opinions, enfants, loisirs,...) dont il se resservira plus tard ou qui serviront à ses collègues. Au final, le visiteur médical possède des renseignements très complets lui permettant de d'adapter ses entretiens à chaque médecin.

Récemment, des doutes ont été par l'IGAS quant à la légalité même de ce type de fichier médecins [69]. L'article L 4113-7 du Code de Santé Publique stipule en effet que « *Sans préjudice des dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, sont interdites la constitution et l'utilisation à des fins de prospection ou de promotion commerciales de fichiers composés à partir de données issues directement ou indirectement des prescriptions médicales ou des informations médicales mentionnées à l'article L. 161-29 du code de la sécurité sociale, dès lors que ces fichiers permettent d'identifier directement ou indirectement le professionnel prescripteur* ».

Au final, toutes ces informations permettent d'une part de repérer les médecins qu'il sera plus

rentable de démarcher tout en suivant les retombées des actions promotionnelles, et d'autre part de personnaliser le contact entre ces médecins et les visiteurs médicaux. Ces derniers peuvent ainsi créer un climat de sympathie et optimiser la promotion des produits dont ils ont la charge.

Au vu de l'arsenal déployé pour la collecte d'information et la création de fichiers, affirmer que la visite médicale n'est qu'un simple moyen d'information auprès des médecins et non une démarche commerciale, est au minimum naïf...

III.2.1.1.5 La charte de la visite médicale :

Au début des années 2000, le scandale du Vioxx® (*rofécoxib*), un anti-inflammatoire, va aboutir à une remise en question de la visite médicale. Pour promouvoir cette spécialité, plus de mille visiteurs médicaux avaient été chargé de démarcher les médecins [56]. En 2004, le Vioxx® était retiré du marché mondial à cause d'effets indésirables graves cardiovasculaires largement sous-estimés. Pendant ses quelques années de commercialisation, ce produit a été remboursé en France par les caisses d'assurance maladie à hauteur de plusieurs millions d'euros. Il n'existe pas de chiffres officiels en France sur les conséquences sanitaires de son utilisation.
Une Charte de la visite médicale (cf. annexe 3) a alors été signée en décembre 2004 (avec des avenants en 2005 et 2008) entre le LEEM et le CEPS, au nom de l'Etat dans le but de « *mieux encadrer les pratiques commerciales et promotionnelles qui pourraient nuire à la qualité des soins* ».

Cette charte porte sur les missions des visiteurs médicaux, sur la qualité de l'information délivrée, sur la déontologie des visiteurs médicaux, et sur le contrôle de leur activité. L'année de la signature de la Charte, la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie a chargé la HAS d'élaborer une procédure permettant de s'assurer du respect de la Charte par les visiteurs médicaux. Un référentiel de certification de la visite médicale a été a été mis en place en 2006, et toutes les entreprises signataires de la Charte avaient une obligation de certification pour le 1er juillet 2008.

Cela devait permettre, en outre, de limiter la promotion jugée trop excessive de certaines familles de médicaments et de réorienter la diffusion de l'information sur les produits ayant tendance à être négligés [56]. Dans ce but, un avenant a été signé en 2005, et le CEPS a fait parvenir aux laboratoires concernés la liste des médicaments retenus et le rythme des baisses du nombre de visites médicales. Quatre classes de médicaments justifiant une réduction du nombre de visites médicales ont été ainsi retenues. Mais deux entreprises qui avaient été sanctionnées en 2007 pour non-respect de cette disposition ont déposé un recours devant le Conseil d'Etat qui leur a donné raison en 2008, annulant ainsi une des rares mesures contraignantes de la Charte. Le Conseil a en effet considéré que la loi n'avait pas « *donné compétence aux signataires de la charte de la visite médicale pour habiliter le comité à décider unilatéralement des mesures* » en ce domaine [89].

Au final, si cette charte est vue comme une avancée et un gage de sérieux par certains (le LEEM), d'autre en dénonce sa parfaite inutilité voir son hypocrisie (la *Revue Prescrire*).

Il est toutefois permis de se faire une petite idée des réels changements de comportements apportés par cette Charte lorsqu'une enquête de la société Eurostaf, cabinet d'études travaillant notamment pour l'industrie pharmaceutique, écrit en 2008 : « *l'avenant à la Charte de la Visite médicale (celui signé en 2005) n'a pour l'heure peu d'impact (sic) sur l'intensité promotionnelle globale de la visite médicale* » [90].

III.2.1.1.6 L'évolution de la profession :

La visite médicale est efficace parce qu'elle repose sur un entretien individualisé et répété. Pour la HAS, si elle demeure le mode de promotion privilégié des laboratoires, sa part relative a baissé au cours de ces dernières années. Le LEEM estimait en s'appuyant sur les projections du cabinet Arthur D. Little datant de 2007 « *qu'une baisse de 5 000 à 6 000 postes de délégué médical est à attendre d'ici à 2010-2012 (près de 20% des effectifs)* » concernant essentiellement les réseaux de ville [70].
De fait, après une hausse continue jusqu'au milieu des années 2000, le nombre de visiteurs médicaux diminue. En 2010, l'industrie du médicament recensait 18295 visiteurs médicaux, prestataires inclus, contre 23 250 en 2005. Cette diminution d'effectif concernant la visite médicale ne semble pas traduire une baisse globale de la promotion, mais plutôt un redéploiement de la stratégie marketing vers d'autres sources d'information [91].

L'évolution se fait également sur la forme, avec la visite médicale à distance ou l'e-detailing [71] : « *des médecins sont contactés par téléphone afin de leur expliquer l'opération. Une fois leur accord de participation donné, ils se connectent à une heure fixe sur Internet, en même temps qu'une personne du laboratoire les appelle par téléphone. Au moment de la visite, le visiteur médical (ou le médecin du laboratoire) et le prescripteur visualise le même écran, les commentaires étant faits en direct et simultanément, par le délégué via le téléphone* ».
Les principaux avantages de cette méthode pour les laboratoires sont des gains en temps (pas de déplacement du visiteur, pas d'attente), et en argent (coût deux fois moindre qu'une visite physique).

III.2.1.1.7 Ambiguïté de la profession :

Comme le souligne Lexchin en 1989 [73], les visiteurs médicaux ont une double fonction : une fonction commerciale (leur but est d'augmenter les ventes des produits de leurs entreprises, donc des médicaments), et une fonction éducative auprès des médecins. Par cette dernière fonction, ils doivent apporter aux médecins de nouvelles informations afin qu'ils puissent améliorer leurs pratiques, et ainsi théoriquement mieux prendre en charge leurs patients en prescrivant les médicaments à bon escient. Indirectement, les visiteurs médicaux ont donc une responsabilité dans la santé des patients. Il y a donc là un conflit d'intérêt potentiel, car augmenter la consommation des médicaments n'est pas toujours compatible avec une amélioration des prescriptions médicales ni même une amélioration de la santé des patients.

En France, les textes fondateurs de cette profession montrent bien cette ambiguïté [86] : l'arrêté qui officialise la profession le 15 novembre 1956 (modifié par un avenant du 13 février 1961) indique : « *Est considéré comme exerçant la profession de visiteur médical tout salarié dont les fonctions comportent, de façon exclusive et en-dehors de toute activité de nature commerciale, la présentation ou le rappel auprès des membres du corps médical, d'une ou plusieurs spécialités dans le but d'en provoquer ou d'en intensifier la prescription* ». Le dernière partie de cette phrase sera modifiée quelques années plus tard (le 27 juin 1969) pour se terminer par : « … *afin d'en permettre la meilleure connaissance et une meilleure utilisation par les membres du corps médical* ». Dès le début, la profession allait donc se voir attribuer deux fonctions différentes, pas toujours compatibles entre elles...

III.2.1.1.8 Et à l'étranger ?

Malgré l'absence de données fiables, l'IGAS estime, en se basant sur le ratio médecins/ visiteurs médicaux, que l'intensité de la visite médicale est bien supérieure en France par rapport à ses voisin

européens, tout en restant inférieure à celle des Etats-Unis. Sans pouvoir établir de lien de cause à effet, le rapport note que ce sont les pays où la consommation médicamenteuse est la plus élevée que l'intensité de la visite médicale semble la plus importante...

Cette tendance se retrouve dans la part promotionnelle investit dans la visite médicale en France par rapport à d'autres pays, comme le montre l'histogramme comparatif suivant :

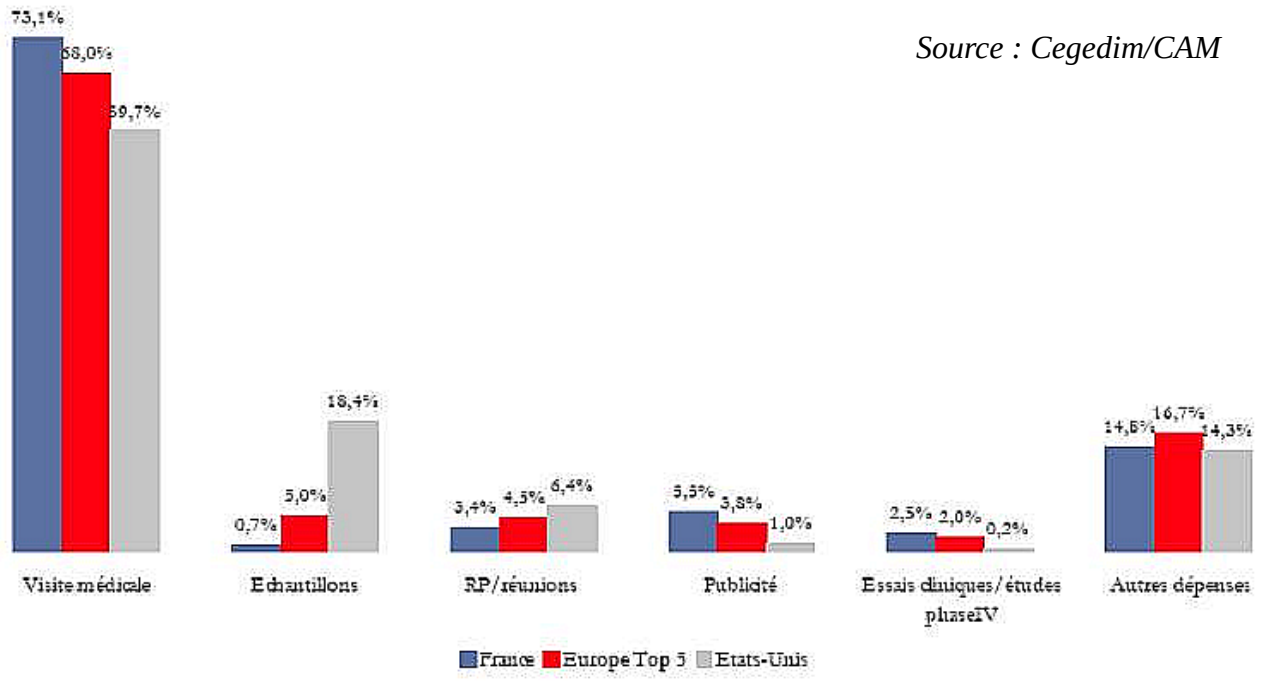


Fig. 4 : répartition comparée des dépenses promotionnelles [69].

III.2.1.1.9 Conclusion :

Le visiteur médical n'est finalement que la partie visible de toute une stratégie promotionnelle. Il a à sa disposition un certain nombre d'outils lui permettant d'optimiser sa démarche, dont la conception savamment étudiée va bien au-delà d'une simple transmission d'information.
Là où il se différenciera de ses collègues, c'est sur la relation qu'il aura réussi à créer avec les médecins qu'il démarche (avec l'aide, comme il a été montré, de moyen tels que des invitations au restaurant, idéales pour créer des liens de cordialité), et sur sa capacité à infléchir les prescriptions de ce dernier dans le sens voulu par les objectifs de vente.

Il est intéressant de noter que les données concernant la santé du patient ne semblent pas entrer en ligne de compte dans les résultats recueillis et analysés par les laboratoires...

III.2.1.2 La publicité dans la presse médicale :

La publicité dans la presse médicale se présente globalement sous deux formes :

- l'image presse (ou annonce presse) : c'est une publicité « traditionnelle », comparable à celle de n'importe quel bien de consommation, avec photo, slogan accrocheur,... Certaines mentions obligatoires y figurent (en petit), mais on ne peut se méprendre sur le caractère

publicitaire.

- les publi-rédactionnels: ce sont des textes rédigés soit à la demande, soit en collaboration avec les laboratoires pour faire la promotion d'un produit. Ils sont obligatoirement identifiés comme tels, mais se contentent parfois d'une simple mention « avec le soutien du laboratoire *X* ». Leur présentation peut, et c'est probablement le but, prêter à confusion lors d'un survol rapide avec un « vrai » article (présentation identique à celle d'un article scientifique, code-couleur identique à celui du journal qui le publie,...).

L'image presse a un rôle de remémoration pure, alors que le publi-rédactionnel va avancer des arguments plus complets et convaincants. Un plan presse efficace mariera donc ces deux types de communication [(82)].

Il n'y a pas lieu de penser que les médecins sont moins sensibles à la publicité « traditionnelle » que les autres consommateurs. Une étude de 1996 rapportée par le site Internet du Syndicat National de la Presse Médicale et des professions de santé, a montré qu'il existe des relations significatives entre les produits les plus prescrits et le fait de les avoir vus beaucoup cités dans la presse [(92)]. Le rôle de ces publicités semble toutefois plutôt considéré comme un outil augmentant l'efficacité d'autres méthodes comme la visite médicale que comme un outil isolé de promotion [(93)].

III.2.2 Méthodes indirectes :

En dehors des méthodes promotionnelles identifiées comme telles, l'industrie pharmaceutique est très présente dans un grand nombre d'autres vecteurs d'information médicale qui eux, n'ont pas forcément comme vocation première la diffusion de messages publicitaires.

Cette présence est bien entendue tout d'abord financière, et le caractère promotionnel y est souvent plus subtil. Dans ce cas, la crédibilité de la source joue un rôle fondamental. Des données montrent en effet que les techniques de vente les plus efficaces sont les plus subtiles et non pas les plus voyantes [(94)]. Un message même illogique et douteux peut en effet convaincre lorsque sa source est vue comme étant attractive et solide [(95)].

III.2.2.1 La Formation Médicale Continue (FMC) :

Il a été décrit précédemment l'obligation faite aux médecins d'actualiser leurs connaissances. Le dispositif actuellement en place est nommé Développement Professionnel Continu. Ce dispositif a pris la suite et est en quelque sorte la synthèse des anciennes Formation Médicale Continue et Evaluation des Pratiques Professionnelles.
Le Développement Professionnel Continu étant une notion trop récente pour avoir été évalué, seules les interactions entre l'industrie pharmaceutique et la FMC seront évoquées.

Pour pouvoir proposer des activités de FMC, un organisme devait obtenir un agrément du Conseil National de la FMC, une instance professionnelle, chargé notamment de fixer les orientations et les thèmes prioritaires de formation [(57)].

La question de l'indépendance des organismes de FMC vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique a rapidement été soulevée.

D'un point de vue financier, la FMC dépendait très largement de l'industrie pharmaceutique. Les sommes consacrées par les laboratoires à la FMC ne sont pas connues. Dans un rapport de 2006 [(96)], l'IGAS évaluait le financement de la FMC par l'industrie à l'intérieure d'une fourchette se situant

entre 300 et 600 millions d'euros. Dans le même temps, le financement publique ne s'élevait lui qu'à 117 millions d'euros (chiffre qui comprenait non seulement le financement de la FMC mais également celui des EPP). Un rapport du Sénat estimait lui en 2006 que la FMC était financée à 98% par l'industrie [56].
Quel que soit la somme exacte, le fait est que la FMC dans sa forme initiale était très dépendante des financements privés.
Cette situation n'est pas particulière à la France, puisqu'aux Etats-Unis en 2006, les sources commerciales représentaient 60,6% des revenus des organismes de formation médicale continue accrédités par l'Accreditation Council of Continuing Medical Education (ACCME – conseil d'accréditation de formation médicale continue : équivalent américain du Conseil National de la FMC) [97].

Si la dépendance financière de la FMC aux industries pharmaceutique était acceptée, faute de mieux, les pouvoirs publics avaient signé en 2006 avec le LEEM un code de bonne pratique par lequel les entreprises s'engagent à respecter l'indépendance scientifique et pédagogique des formations, à s'abstenir de toute activité de promotion dans le cadre de ces formations, et à être transparentes sur leur financement [98].

La question se pose évidemment de savoir si ce genre de déclaration de bonne intention suffisait à assurer la qualité et l'indépendance des contenus lorsque le financement est assuré par les industries du médicament.

Lorsque l'on regarde les travaux réaliser à l'étranger, cette question ne semble pas superflue.

Aux Etats-Unis, une auteure a analysé en 1986 le contenu de deux cours de CME (« Continuing Medical Education », soit « Formation Médicale Continue ») [99] sponsorisés par deux entreprises pharmaceutiques concurrentes au sein d'une même université sur un même thème (les inhibiteurs calciques). L'université choisie avait une charte qualité en ce qui concerne les conférences.
Malgré cela, l'auteure relève que dans une des conférences, les médicaments des concurrents avaient plus de « chance » de se voir attribuer des effets cliniques négatifs par rapport aux médicaments du sponsor. Que dans l'autre conférence, les effets cliniques attribués aux médicaments autres que ceux du sponsor avaient plus de « chance » d'être définis comme douteux. Et que dans les deux cas, les médicaments commercialisés par la compagnie qui sponsorisait avaient plus de chance de se voir attribuer des effets cliniques positifs par rapport aux médicaments des concurrents. Les rares comparaisons directes indiquaient habituellement que les médicaments du sponsor étaient les meilleurs.
Il existait donc bien un biais dans le contenu des cours lié à leur source de financement.
Plus récemment, un rapport du Sénat américain relevait un certain nombre de cas dans lesquels les industries pharmaceutiques avaient trop d'influence sur les contenus de programmes supposés indépendants (par exemple en sélectionnant les intervenants, en choisissant la fréquence et le lieu de la tenue des programmes). De plus, en 2005 et 2006, 24% des organisations de FMC analysées par l'ACCME ne remplissait pas au moins un des critères destiné à assurer l'indépendance de la formation [100].
Les industriels du médicament ne font d'ailleurs pas de mystère quant à l'importance qu'ils accordent à la formation médicale, en la décrivant comme une « *arme puissante à utiliser par le marketing pour appuyer les actions promotionnelles* » [101].

Aucun travail français traitant de ce sujet n'a été retrouvé, ni à propos de l'indépendance des contenus de la FMC, ni de l'impact du code de bonne pratique.
Le rapport du Sénat de 2006 [56] arrivait toutefois à la conclusion que le manque de moyens financiers des pouvoirs publics constituait un obstacle majeur à l'émergence d'une FMC indépendante et transparente. Et ce manque d'indépendance est un vrai problème au regard de

l'obligation qu'ont les médecins à participer à la FMC...

III.2.2.2 Les congrès :

Les congrès réunissent plusieurs dizaines voire plusieurs centaines de médecins autour d'un thème. Les intervenants sont des spécialistes du thème en question.
Les congrès peuvent faire partie ou non d'un programme de FMC.
Ils peuvent être intégralement organisés et financés par les industries pharmaceutiques, ou bien être organisés par des sociétés savantes avec le soutien financier d'industriels. Plus rarement, ils sont totalement indépendants de toute participation financière des laboratoires.

Lorsqu'ils sont organisés par un laboratoire, ce dernier en fixe le programme, choisi et rémunère les intervenants. Ils sont censés délivrer une information scientifique dans un but de formation mais le rôle promotionnel ne peut être ignoré.
Ces congrès de laboratoires ont ainsi souvent été critiqués comme n'étant qu'un prétexte pour inviter les médecins dans des cadres agréables, en privilégiant les activités de détente sur les activités de formation. Les excès de ces « congrès-alibis » ont été un peu modérés par la « loi anti-cadeaux » précédemment citée et qui stipule que « *ces manifestations doivent offrir une hospitalité d'un niveau raisonnable, qui reste accessoire par rapport à l'objectif principal de la réunion* ».

Les congrès peuvent aussi être organisés par des médecins : de manière locale par des hospitaliers, régionale par des associations de spécialistes, ou national ou internationale sous l'égide d'une société savante. Dans ce cadre, les laboratoires pharmaceutiques peuvent apporter leur aide par des subventions ou une aide logistique, et apparaître au sein du congrès sous plusieurs formes : publicité dans le programme, publication de brochure, stand, intervention d'un leader d'opinion acquis à leur cause.

L'organisation de ces congrès est désormais soumise à la validation de leurs programmes par le Conseil de l'Ordre des Médecins. Pour la France, le Conseil National de l'Ordre des Médecins a fourni à l'IGAS [69] « *le chiffre approximatif de 200 à 250 millions d'euros consacrés par les laboratoires aux congrès pour les seules dépenses d'hospitalité traitées au niveau national et correspondant aux médecins généralistes* ». De manière plus globale, les congrès ont représenté en 2004 en France 8,6% du budget promotionnel total, donc bien loin des 75,8% consacrés à la visite médicale.

L'intérêt des congrès pour les laboratoires est résumé dans cet extrait d'un ouvrage consacré au marketing pharmaceutique [82] : « *(*Le congrès*) est un élément important de la notoriété du laboratoire. Même lorsqu'ils ne sont pas les organisateurs principaux, mais de simples soutiens financiers, les laboratoires se doivent d'être présents à ceux qui offrent un intérêt pour la communication de la société. C'est un moment qui permet à différents acteurs de réaliser plusieurs objectifs : établissement de relation de confiance entre les médecins et les visiteurs médicaux, renouvellement des messages adaptés aux comportements des médecins (prescripteur convaincu, prescripteur occasionnel, non prescripteur), contacts avec les leaders d'opinion avec constitution d'une base de données.* »

III.2.2.3 Les réunions/ tables rondes :

Les réunions et les tables rondes suivent globalement les mêmes principes que les congrès, mais à plus petite échelle.
Elles peuvent ainsi être entièrement organisées et financées par les laboratoires avec un objectif

promotionnel affiché. Elles se terminent généralement par une collation ou un repas offert par le laboratoire.
Elles peuvent également être organisées par des médecins ou des associations de médecins. Dans ce cas, les laboratoires peuvent participer sous forme d'aide logistique, de subventions, ou par la présence de visiteurs médicaux, mais ils n'interviennent normalement pas dans les programmes.

III.2.2.4 Les essais cliniques :

Un essai clinique est une étude scientifique réalisée en thérapeutique médicale humaine pour évaluer par exemple l'efficacité d'un traitement. Le Comité international des rédacteurs de revue médicales en donne la définition suivante : « *Tout projet de recherche qui affecte de façon prospective des sujets humains à des groupes d'intervention et de comparaison afin d'étudier la relation de cause à effet entre un acte médical et l'évolution d'un état de santé* » [(102)].

L'industrie pharmaceutique occupe une place essentielle dans ce domaine puisqu'elle finance et produit un nombre important de ces essais cliniques.

En 1993, une revue de la littérature cherchait à analyser si l'origine du financement des essais cliniques pouvait avoir une influence sur les résultats obtenus [(103)]. Il en ressortait une association statistiquement significative entre le promoteur d'une étude et les résultats. Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, cela signifiait que les études bénéficiant du soutien de l'industrie pharmaceutique avaient plus souvent des résultats en faveur du médicament étudié que les études qui n'avaient pas de soutient industriel. Des études ultérieures allaient dans le même sens [(104, 105)].
Le support de ce lien n'a pas pu être mis en évidence de manière certaine, mais certaines pistes sont évoquées (arrêt des essais lorsque des résultats négatifs apparaissent ? réticence des investigateurs à soumettre leur essais à publication lorsque les résultats ne sont pas favorable de crainte de perdre des subventions ?).

Plus récemment, des chercheurs américains ont obtenu de la Food and Drug Administration (FDA) 74 rapports d'essais sur 12 antidépresseurs, conduits entre 1987 et 2004 [(106)].
Sur ces 74 rapports, 23 n'ont pas été publiés. Parmi les études considérées comme positives par la FDA, 37 ont été publiées. Une étude considérée comme positive par la FDA n'a pas été publiée. Parmi les études considérées par la FDA comme ayant des résultats négatifs pour ces antidépresseurs, 3 ont étés publiées, 22 n'ont pas été publiées, et 11 ont été publiées en présentant les résultats sous un jour positif.
Là encore, les auteurs ne peuvent pas conclure si ce biais de publication est imputable au refus des auteurs ou des promoteurs (les industriels) de soumettre leur résultats aux revues, au refus des relecteurs et des éditeurs de journaux de publier ces essais, ou des deux, mais la coïncidence « résultat défavorable au produit »/ « résultat non publié » est troublante.

Une revue de la littérature publiée dix ans après pour le compte de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [(107)] allait plus loin sur les conséquences de cette implication de l'industrie pharmaceutique dans le financement et la production d'essais. Plusieurs problématiques étaient soulevées :

- la dépendance de la recherche médicale aux financements des laboratoires est de plus en plus importante. Par exemple : aucun essai clinique de traitement de seconde intention de la polyarthrite rhumatoïde n'était complètement financé par l'industrie entre 1945 et 1969, contre 61% entre 1980 et 1989
- la nature et l'importance de l'implication des industries est très difficile à estimer
- les liens financiers avec l'industrie influencent le choix des sujets, entraîne des retards de

publication pour raisons commerciales, et créent des conflits d'intérêt potentiels

- les résultats publiés des études financées par les laboratoires surestiment les bénéfices des traitements
- les recherches financées par l'industrie pharmaceutique obtiennent plus souvent des résultats favorables au médicament testé que des études non financées par industrie.
- d'importants essais financés par l'industrie ont été publiés dans différentes revues, ce qui les faisait apparaître comme étant des études différentes, pouvant ainsi fausser d'éventuelles revues systématiques ou des méta-analyses

D'autres analyses encore plus récentes ne font que confirmer ces résultats, comme cet article canadien pour qui les essais financés par l'industrie pharmaceutique sont associés de manière statistiquement significative à des résultats en faveur des intérêts de l'industrie [(108)].

Des documents ont permis d'apporter des précisions sur les mécanismes pouvant entraîner cette association « essais financés par l'industrie »/ « résultats favorables au médicament ». Les premiers concernent un arrangement dans la présentation des résultats publiés (*célécoxib*), et les seconds une modification des critères d'évaluation en cours d'essai (*gabapentine*).

En 2000 était publiée dans le *Journal of the American Medical Association* (JAMA) l'étude CLASS conçu pour comparer les effets indésirables gastro-duodénaux du *célécoxib* (Celebrex°) à ceux d'autres AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) [(109)]. Les résultats montraient alors des résultats statistiquement favorables à 6 mois pour le *célécoxib*. A la suite de la publication de cet essai, la firme a demandé à la FDA que soit modifiées les RCP du *célécoxib* afin que soit pris en compte les avantages de cette molécule en termes d'effets indésirables gastro-intestinaux. L'examen des données fournis à la FDA a alors montré des différences avec celles publiées dans le JAMA. Tout d'abord, il ne s'agissait pas de un mais de deux essais distincts. Et si les protocoles étaient analogues, les caractéristiques des patients inclus ne l'étaient pas. Par exemple, dans une des groupes prenant un des AINS classiques, la consommation d'alcool était plus fréquente, facteur favorisant de pathologies gastro-intestinales. Plus grave, la version publiée dans le JAMA présente des incidences annuelles, qui ont été calculées à partir des données à 6 mois, alors qu'il existait des données allant jusque 12 mois. Et lorsqu'on comparait les résultats obtenus à 12 mois, la différence au niveau de la réduction des effets indésirables gastro-duodénaux grâce *célécoxib* disparaissait [(110)]...

En 2008, dans le cadre d'un procès aux Etats-Unis intenté à la firme commercialisant le Neurontin® (*gabapentine*) pour promotion hors indication [(111)], des chercheurs ont analysé les essais concernant les utilisations de la gabapentine hors-indication. Sur les 12 essais cliniques publiés, seulement 4 avaient les mêmes critères d'évaluation principaux dans les protocoles et dans les publications finales. Dans les 8 autres, ces critères avaient été modifiés en cours de route. Quant aux critères d'évaluation secondaires, ils n'étaient inchangés que dans un seul essai... C'est sur ces essais manipulés qu'ont été basés les messages marketing de l'utilisation hors indication validée à destination de la formation professionnelle et des experts (cf. plus bas).

Il est impossible de savoir si l'une ou l'autre de ces pratiques est répandue. Mais dans ces deux cas, il ne s'agit plus d'un biais de publication dont la responsabilité peut être imputée soit aux auteurs/ promoteurs, soit aux relecteurs/ éditeurs des revues, mais bien d'une manipulation de sources primaires qui rend la validité des résultats plus que douteuse (ces résultats allant dans le sens des intérêts commerciaux des promoteurs).

III.2.2.5 La participation à des essais cliniques :

Auparavant, les médecins se voyaient proposer des participations à des études par les visiteurs médicaux.

La HAS en résumait en 2009 les principes [70] : « *la plupart du temps, les études de pratiques et les études épidémiologiques ont un objectif promotionnel. Par ailleurs, suivant les cas, elles présentent ou non un projet de recherche. La commission des relations médecins-industrie et des membres du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCITRS) sont conscients de cet état de fait. Les études de pratiques constituent le plus souvent une incitation à la prescription. Souvent, ces études se focalisent sur une maladie en mettant en avant un type de médicament. Les médecins peuvent recevoir 50 ou 70€ par patient inclus. Les études d'évaluation de matériel semblent encore plus problématiques. Les honoraires incluent souvent des temps de travail qui ne sont pas directement mis en jeu par l'étude (par exemple le réglage de l'appareil)* »

Désormais, la Charte de la Visite Médicale interdit ces pratiques : « *la mise en place (recrutement et relations financières avec les médecins) d'analyses pharmaco-économiques ainsi que d'études cliniques, y compris celles de phase IV, et d'études observationnelles, ne rentrent pas dans les missions du délégué médical* ».

III.2.2.6 La presse médicale :

La publicité dans la presse médicale et son influence sur les médecins ont été traité plus haut (paragraphe III.2.1.2). Ce paragraphe ne s'intéresse lui, qu'à la question de la dépendance financière de la presse médicale en France.

Pas plus que sa consœur généraliste, la presse médicale n'échappe à la question de son indépendance éditoriale par rapport aux annonceurs qui sont, via la publicité, une source importante de financement. Cependant, cette question semble se poser de manière plus aiguë pour la presse médicale.
Les sujets traitant des dessous de l'industrie du parfum semblent somme toute rares dans un hebdomadaire généraliste, alors que les annonces concernant ces produits sont généralement fréquentes. Dans la presse médicale en revanche, les sujets traités et les intérêts des annonceurs appartiennent à un même domaine, la médecine. Ainsi, il n'est pas rare à la suite d'un article sur l'hypertension de trouver une publicité à propos d'une spécialité anti-hypertensive.

Dans le paysage de la presse médicale en France, on peut distinguer deux catégories : la presse avec publicité, et la presse sans publicité (*Petite encyclopédie critique du médicament.* Professeur Claude Béraud. 2002, cité par la référence 56) :

- La presse avec publicité, très majoritaire, se répartie elle-même en trois catégories :
  - La presse médicale généraliste, la plus lue, délivrant des informations à la fois médicales et générales sur la profession. C'est une presse gratuite, fortement dépendante des achats d'espace publicitaires (essentiellement par les laboratoires). Les articles médicaux sont généralement des publicités rédactionnelles ou de simples opinions d'auteurs parfois rémunérés pour rédiger ces articles. Ces écrits ne sont pas soumis à la critique d'un comité de lecture. Il s'agit entre autre du *Quotidien du Médecin*, du *Panorama du Médecin*, ou d'*Impact Médecine*.
  - Il existe d'autres revues plus orientées vers la formation médicale comme la *Revue du Praticien* ou le *Concours Médical*. L'intérêt scientifique des articles est variable. Ces

revues sont normalement disponibles via un abonnement payant, mais le paiement de cet abonnement par un tiers (un laboratoire pharmaceutique par exemple) est monnaie courante. Leur équilibre financier dépend du volume de la publicité que leur confient les laboratoires. Leur dépendance vis-à-vis des laboratoires est donc importante.

- La presse spécialisée, de diffusion plus restreinte, et de financement plus équilibré. Elles sont essentiellement lues par les spécialistes hospitaliers et une partie des médecins libéraux. L'information publiée y est contrôlée par des comités de lecture parfois sévères.

➢ La presse sans publicité : elle est complètement indépendante des financements des industries du médicament, et ses revenus reposent essentiellement sur les abonnements. Elle est de diffusion plus restreinte, mais son audience (degrés de lecture) est plus importante. Elle est souvent très critique envers l'industrie pharmaceutique. Il en existe seulement trois en France : la *Revue Prescrire* (de loin la plus importante en termes de diffusion), *Pratiques*, et *Médecine*.
La *Revue Prescrire* a été fondée en 1981, et a bénéficié pendant une dizaine d'années d'une subvention du ministère de la santé. Depuis le début des années 1990, elle est exclusivement financée par les abonnements et est totalement indépendante de l'industrie pharmaceutique et des institutions publiques. Cette revue revendiquait un peu moins de 30 000 abonnés en 2010, en majorité des médecins et des pharmaciens.

D'un point de vue financier, l'industrie pharmaceutique a consacré en 2005 284 millions d'euros à la publicité dans la presse médicale [91]. Elle représente ainsi sa principale source de financements avec 65 à 70 % de ses revenus. D'après les éditeurs, les montants versés par un laboratoire ne représentent jamais plus de 5 % des recettes publicitaires d'une revue, ce qui empêcherait selon eux que le contenu éditorial ne soit influencé.

Si la presse médicale française est, à trois exceptions près, extrêmement dépendante des financements de l'industrie pharmaceutique, l'influence de cette dernière sur les contenus éditoriaux reste encore à déterminer.

III.2.2.7 Les experts :

Les experts sont des médecins dont les compétences sont reconnues dans un domaine spécifique. Il s'agit souvent d'universitaires, considérés comme les meilleurs dans leur discipline. Ces experts peuvent travailler pour toute structure sollicitant leurs compétences, comme les institutions publiques ou les laboratoires pharmaceutiques.

Ils occupent une place extrêmement importante dans le système de soin français, car ce sont eux notamment qui rédigent les recommandations sur lesquelles vont se baser les médecins pour leur pratique.

Comme le souligne le rapport du Sénat cité plus haut [56], « *l'indépendance des experts et la transparence de la procédure de nomination constituent donc un objectif premier et requièrent un mode de gestion des éventuels conflits d'intérêts* ». En France, les autorités sanitaires considèrent que l'indépendance d'un expert ne peut être mise en cause du fait d'une participation à des collaborations avec le secteur privé, pour des recherches, des évaluations ou des conseils.
Pour gérer les risques de conflits d'intérêts, l'approche actuellement privilégiée est celle de la transparence des liens existant entre les industriels et les experts, et non sur leur interdiction.
Ainsi, tout expert sollicité par la HAS doit remplir une « *déclaration mentionnant (ses) liens, directs ou indirects, avec les entreprises ou établissements dont les produits entrent dans son champ de compétence, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans ces secteur* »

(article R.161-85 du code de la sécurité sociale).
Cette approche ne fait pas l'unanimité, notamment sur le fait que divulguer ses liens d'intérêts n'élimine pas forcément les influences inconscientes. La récente affaire du Mediator° où, semble-t-il, certains experts consultés par l'AFSSAPS travaillaient également pour le laboratoire commercialisant cette spécialité, vient de relancer le débat.

De plus, ces obligations de transparence ne semblent pas toujours respectées. Ainsi, pour la France, un rapport de l'IGAS de 2008 pointait « *une forte opacité sur les rémunérations complémentaires liées aux activités de recherche et d'expertises* » [(112)]. Plus récemment, le FORMINDEP (collectif de professionnels de la santé dont le but est de « *favoriser une formation professionnelle indépendante, dégagée de toute influence d'organismes pouvant avoir d'autres finalités que l'intérêt seul des patients* ») a obtenu en 2011 l'annulation de deux recommandations de la HAS, sur le diabète et sur la maladie d'Alzheimer, pour « *non-respect des règles de gestion des conflits d'intérêts* ».

Le problème semble identique à l'étranger. Une étude canadienne publiée en 2002 a ainsi étudié 44 guides de bonne pratique rédigés par des sociétés savantes européennes ou nord-américaines. Sur les 44 guides, seuls 2 contenaient des déclarations de conflit d'intérêt. Les rédacteurs des guides ont alors été interrogés, et 87% ont reconnu avoir des liens avec l'industrie pharmaceutique, dont 57% avec des compagnies dont les produits étaient inclus ou évalué dans leurs recommandations [(113)].
Ce mélange des genres était retrouvé en 2005 par une étude publiée dans la revue Nature [(114)] qui constatait que sur plus de 200 recommandations, un tiers des auteurs avaient des liens financiers avec les laboratoires dont les médicaments étaient concernés par les traitements des pathologies abordées dans ces recommandations [(91)].

Ce conflit d'intérêts entre experts et industriels est illustré un rapport de la MiRe DREES, Mission de Recherche au sein de la DRESS, au sujet du Traitement Hormonal Substitutif (THS) [(115)]. Ce rapport paru en 2004 décrit les liens tissés entre les spécialistes de la ménopause en France et les industries pharmaceutiques qui commercialisaient les THS, recommandés alors en prévention des pathologies cardiovasculaires et de l'ostéoporose. Le discours de ces spécialistes étant en phase avec les intérêts commerciaux des entreprises, ils ont été « utilisés » en qualité d'experts afin de promouvoir ces traitements, malgré les voix qui, notamment aux Etats-Unis, commençaient à remettre en question l'intérêt de ce THS. Plus tard, lorsqu'il a été établi que les bénéfices attendus n'étaient pas au rendez-vous et qu'il existait une augmentation du risque de cancer du sein, il est apparu que ce courant d'expert français avait sous-estimé les effets indésirables à long terme de ce traitement.

III.2.2.8 Les leaders d'opinion :

Un leader d'opinion peut être défini comme une personne sympathique, en qui on a confiance, et qui exerce une certaine influence sur les autres médecins (mais également sur le grand public) [(62)]. Il semble difficile d'estimer les conséquences des liens qu'entretiennent les leaders d'opinions avec l'industrie pharmaceutique, et les résultats des essais cliniques à ce sujet sont contradictoires.

Une des « utilisations pratiques » des leaders d'opinion peut être illustrée par la technique du ghostwriting, où un laboratoire écrit un article avantageux à propos d'un de ses traitement, avant de faire signer cet article par un médecin ou un chercheur universitaire connu, pour qu'il le publie sous son nom, sans mentionner sa provenance [(116)].

Comme pour les experts, les autorités sanitaires françaises ont fait le pari de la transparence afin de gérer les conflits d'intérêts potentiels. Depuis 2007, « *L'information du public sur l'existence de liens directs ou indirects entre les professionnels de santé et des entreprises ou établissements*

mentionnés à l'article L. 4113-13 est faite, à l'occasion de la présentation de ce professionnel, soit de façon écrite lorsqu'il s'agit d'un article destiné à la presse écrite ou diffusé sur Internet, soit de façon écrite ou orale au début de son intervention, lorsqu'il s'agit d'une manifestation publique ou d'une communication réalisée pour la presse audiovisuelle. » (Article R4113-110 du Code de la Santé Publique).
Mais comme pour les experts, cette obligation ne semble pas toujours être respectée. Et comme pour les experts, le FORMINDEP a récemment engagé une action en justice contre neuf médecins français leaders d'opinion ayant des « liens d'intérêt majeurs avec l'industrie pharmaceutique » et qui étaient intervenus dans différents médias sans avoir déclaré l'existence de ces liens.

Les industriels ne semblent eux pas avoir de doutes quant à l'influence de ces leaders d'opinion, et le *British Medical Journal* rapportait en 2001 le contenu d'un guide à destination des industries, qui décrivait comment repérer, approcher, et utiliser des leaders d'opinion afin qu'ils soutiennent les produits [(101)].

III.2.2.9 La formation initiale :

Le rapport du Sénat de 2006 [(56)] relève la présence des laboratoires dès la formation initiale des médecins : « *les étudiants sont soumis très tôt à l'influence des laboratoires tant dans le cadre de l'hôpital, via les fiches posologiques largement diffusées ou la présélection de médicaments par la pharmacie de l'établissement qui connaît souvent des pressions commerciales fortes, que par le rôle des professeurs d'université leaders d'opinion, qui influencent de facto les futurs choix thérapeutiques de leurs élèves* ».

A cela pourraient s'ajouter les conférences d'internat du deuxième cycle soutenues par les laboratoires, les présentations de spécialités aux internes lors des stages hospitaliers, les petits déjeuners offerts dans les services, les subventions accordées aux associations d'internes pour divers événements,...
Notre *avant-propos* illustre d'ailleurs les entrées dont bénéficient les laboratoires au niveau des stages hospitaliers des internes.

III.2.2.10 Le Vidal® :

Source d'information la plus utilisée par les médecins, son financement est en grande partie assuré par l'industrie pharmaceutique qui paye pour y voir figurer les résumés des caractéristiques des produits qu'elle commercialise [(56)]. Certaines spécialité n'y figurent donc pas si le laboratoire n'a pas jugé intéressant (pour diverses raisons) de payer pour son insertion.
C'est par exemple le cas de certains génériques qui ne sont pas référencés dans le Vidal®.

III.2.2.11 Les nouvelles méthodes :

- La visite médicale à distance ou l'e-detailing (cf. paragraphe III.2.1.1.6)
- La FMC à distance ou la Net-FMC [(71)]: le principe est le même que précédemment, sauf qu'il s'agit d'une entretient entre un expert et plusieurs médecins via Internet. Comme pour la FMC « physique », la présence du laboratoire y est subtile.
- Le marketing direct (mailing, phoning) [(71)] : il semble avoir une place grandissante dans les stratégies de promotion, malgré une vision pour l'instant plutôt négative des médecins
- Internet : face à l'utilisation croissante de ce média, une charte a été signée entre le LEEM et

l'AFSSAPS afin « *d'aider les entreprises pharmaceutiques à concevoir leurs pages Internet dans le respect de la réglementation* » [117]. Il ne semble pas y avoir pour l'instant d'évaluation globale de l'utilisation d'Internet par l'industrie pharmaceutique en direction des médecins.

III.3 Analyse transversale : l'exemple du Neurontin® :

L'industrie pharmaceutique dispose donc d'un nombre important de vecteurs afin de diffuser ses messages. Certains de ces vecteurs sont parfois clairement identifiés comme étant publicitaires. Mais pour la plupart, la présence de l'industrie se fait plus subtile, avec des conséquences pas toujours claires sur l'amélioration des pratiques des médecins, et peut même être à la limite de l'honnêteté intellectuelle comme l'ont montrés les exemples concernant les essais cliniques.

L'articulation entre ces différents vecteurs marketings est délicate à « visualiser ». Le lancement d'un produit ne repose pas sur un seul vecteur, mais sur une combinaison de plusieurs d'entre eux, afin de créer une stratégie globale.

Le procès du Neurontin® aux Etats-Unis, a permis pour la première fois de mettre en lumière les stratégies marketing des laboratoires pharmaceutiques, où toute la chaîne de l'information, de la production à sa diffusion était contrôlée en sous-main par le laboratoire [118, 119]. Dans ce cas précis, la promotion d'une spécialité hors-indication basée sur des essais tronqués a conduit à une action en justice. Mais les documents dévoilant la stratégie promotionnelle conduite au fils des ans est un exemple unique de l'utilisation coordonnée de plusieurs vecteurs d'information.

III.3.1 Historique :

Le Neurontin® (*gabapentine*) a été commercialisée aux USA en 1994 par la firme Parke-Davis (rachetée plus tard par Pfizer), avec comme seule indication le traitement des épilepsies partielles. Mais cette spécialité a tout de suite été promue hors indication, notamment pour certaines douleurs, la migraine, le syndrome des jambes sans repos,...
De 1994 à 2000, le nombre de prescriptions qui respectaient les indications est resté stable. Dans le même temps, les prescriptions hors-indications se sont envolées pour devenir, en 2000, 8 fois plus nombreuses que celles respectant les indications officielles. En 1998, plus de la moitié de la somme consacrée à la promotion de la *gabapentine* l'était pour des utilisations hors -indication.

III.3.2 Ciblage des médecins :

Pour mener à bien cette campagne promotionnelle d'utilisation hors-indication, les services marketing de la firme ont tout d'abord réalisé un classement de médecins-cibles en fonction des actions de promotion spécifiques qui leur étaient destinées.
Il s'agissait de médecins habituellement gros prescripteurs antiépileptiques, de médecins à fort potentiel d'influence sur leur collègues (« *un des moyens les plus efficaces de faire passer les massages* »), des leaders d'opinions recrutés dans des institutions comme les universités médicales et les centres académiques, des résidents et des étudiants à qui étaient proposés des cours, des conférences et des films,...
Dans le cas des leaders d'opinion, la firme en repéra 40 potentiels dans le nord-est des Etats-Unis, et 35 participèrent au final à au moins une activité sponsorisée par la firme, 14 d'entre eux ayant reçu des rétributions allant de 10 250 à 158 250 dollars.
En ce qui concerne les étudiants, le but avoué était d'influencer les praticiens « dès le début », et de

« *consolider dans l'esprit des étudiants la place de Parke-Davis en vue de leur pratique future de médecins* » (toutes les phrases entre guillemets sont des citations extraites des documents de la firme).

III.3.3 Formation professionnelle :

Le budget prévisionnel pour la période de 1996 à 1998 octroyait entre la moitié et 2/3 des sommes allouée à la promotion à la formation professionnelle. L'auteur d'un projet marketing de Parke-Davis écrivait d'ailleurs : « *la formation professionnelle dirige ce marché !* » (« *Medical education drives this market !* »).

Ces formations étaient notamment conduites sous la forme de téléconférences qui mettaient en relation un médecin modérateur payé par la firme et des petits groupes de médecins afin de toucher des prescripteurs. Un mémo interne concernant ces téléconférences est on ne peut plus clair sur les objectifs : « *le but des téléconférences était d'augmenter les nouvelles prescriptions de Neurontin® en convainquant les non-prescripteurs de commencer à prescrire, et les actuels prescripteurs d'augmenter leurs prescriptions* ». Dans certains cas, la firme surveillait discrètement les conférences en cours.
Dans une des actions organisées au travers une compagnie d'éducation et de communication médicale, un agenda était préparé à destination des médecins modérateurs avec des sujets à aborder tels que « *comment le Neurontin® est devenu un traitement de première ligne dans votre pratique* ».

III.3.4 Sous-traitance :

Un grand nombre d'actions promotionnelles ont directement été payées par Parke-Davis.

Mais la firme a également financé des programmes de formation au travers « subventions illimitées » allouées à des « sociétés de formation médicale », sociétés à but lucratif organisant des conférences à destination des médecins, pour le compte de firmes pharmaceutiques. En allouant ces subventions, Parke-Davis renonçait officiellement à contrôler les contenus et les programmes des conférenciers.
Ces sociétés organisaient alors des programmes de formation où étaient discutées les utilisations hors-indication de la *gabapentine*. Parce qu'ils n'étaient pas « directement » financés par le laboratoire, ces programmes permettaient aux médecins participants de valider des crédits de formation de l'ACCME, chose théoriquement interdite aux programmes directement financés par l'industrie pharmaceutique.

De plus, ces mêmes sociétés de formation médicale pouvaient travailler directement pour Parke-Davis, en organisant les téléconférences ou en gérant des programmes de promotion du Neurontin®.

En raison de toutes ces relations, ces sociétés de formation médicale ont eu intérêt à développer des programmes éducatifs en phase avec les objectifs marketings de Parke-Davis, et à contrôler les contenus de manière à ce qu'ils rejaillissent de manière positive sur le sponsor.

En 1996, une de ces sociétés a par exemple préparé un plan marketing pour Parke-Davis proposant 24 tactiques pour augmenter l'utilisation de *gabapentine*, juste après avoir reçu une subvention de Parke-Davis pour organiser une série de programme d'études sur l'utilisation d'antiépileptiques pour les douleurs chroniques (donc hors-indication). Et bien que ces programmes aient reçu une accréditation de l'ACCME, des représentants de Parke-Davis étaient invités à y participer sous

diverses fonctions.

III.3.5 Congrès et réunions de consultants :

Parke-Davis soutenait également au travers de subventions des congrès où l'utilisation de la *gabapentine* avait de forte chance d'être présentée sous un jour favorable (« *Nous allons probablement leur allouer une bourse pour les aider à financer leur projet* [d'organiser tel congrès]. *En échange, ils vont parler du rôle du Neurontin® dans les douleurs chroniques. Ils ont un regard bienveillant sur le Neurontin®* »).
D'autres fonds ont été utilisés par exemple pour prendre en charge le coût de l'hébergement des médecins qui participaient à des conférences.

Des réunions de consultants ont été également mis sur pied dans le but de demander leurs opinions aux médecins participant (universitaires, leaders d'opinion, gros prescripteurs d'anticonvulsivants), afin d'optimiser les stratégies marketing de la *gabapentine*. Les médecins participant à ces réunions ont perçu des honoraires, et leurs voyages, frais de logements et services en hôtels de luxe, ont également été pris en charge par la firme.

III.3.6 Essais et publications :

Enfin, la firme s'est servie des publications au sujet de la *gabapentine*, à la fois pour obtenir un élargissement des indications de la FDA, mais également pour créer une « stratégie de publication ». Cette dernière stratégie avait pour but de « *disséminer l'information de la manière la plus large possible au travers la littérature scientifique* », créant ainsi une agitation du marché et une augmentation des utilisations hors-indication malgré l'absence d'autorisation de la FDA.

En ce qui concerne ces publications, plusieurs documents de la firme indiquent la volonté de publier uniquement les résultats favorables à la *gabapentine* (« *Les résultats des* […] *essais sur les douleurs neuropathiques, s'ils sont positifs, seront mis en valeur et publiés* »). Il a également été décrit plus haut (cf. paragraphe III.2.2.4) comment les essais étaient modifiés au cours de leur réalisation afin que les résultats soient en adéquation avec les attentes de la firme.

En plus de publier ses propres essais cliniques, Parke-Davis a artificiellement gonflé la littérature consacrée à la *gabapentine* en signant des contrats avec des sociétés de formation médicale pour qu'elles rédigent des synthèses, des articles originaux, et des éditoriaux pour des prix pouvant aller jusqu'à 18 000 $ pour un article. Par exemple, une « demande de subvention » d'une société de formation médicale à Parke-Davis proposait une série de 12 articles, chacun sur un sujet prédéfini, un journal-cible, un titre et une liste d'auteurs potentiels (à choisir « *à la discrétion de Parke-Davis* »). La proposition notait également que « *tous les articles soumis comprendront un message significatif* […] *concernant les nouvelles* [= hors-indication] *utilisations »), reflétant les buts promotionnels de Parke-Davis* ».

III.3.7 En résumé :

Les auteurs de ce rapport résumaient leurs travaux en proposent modèle de la promotion de la *gabapentine*.

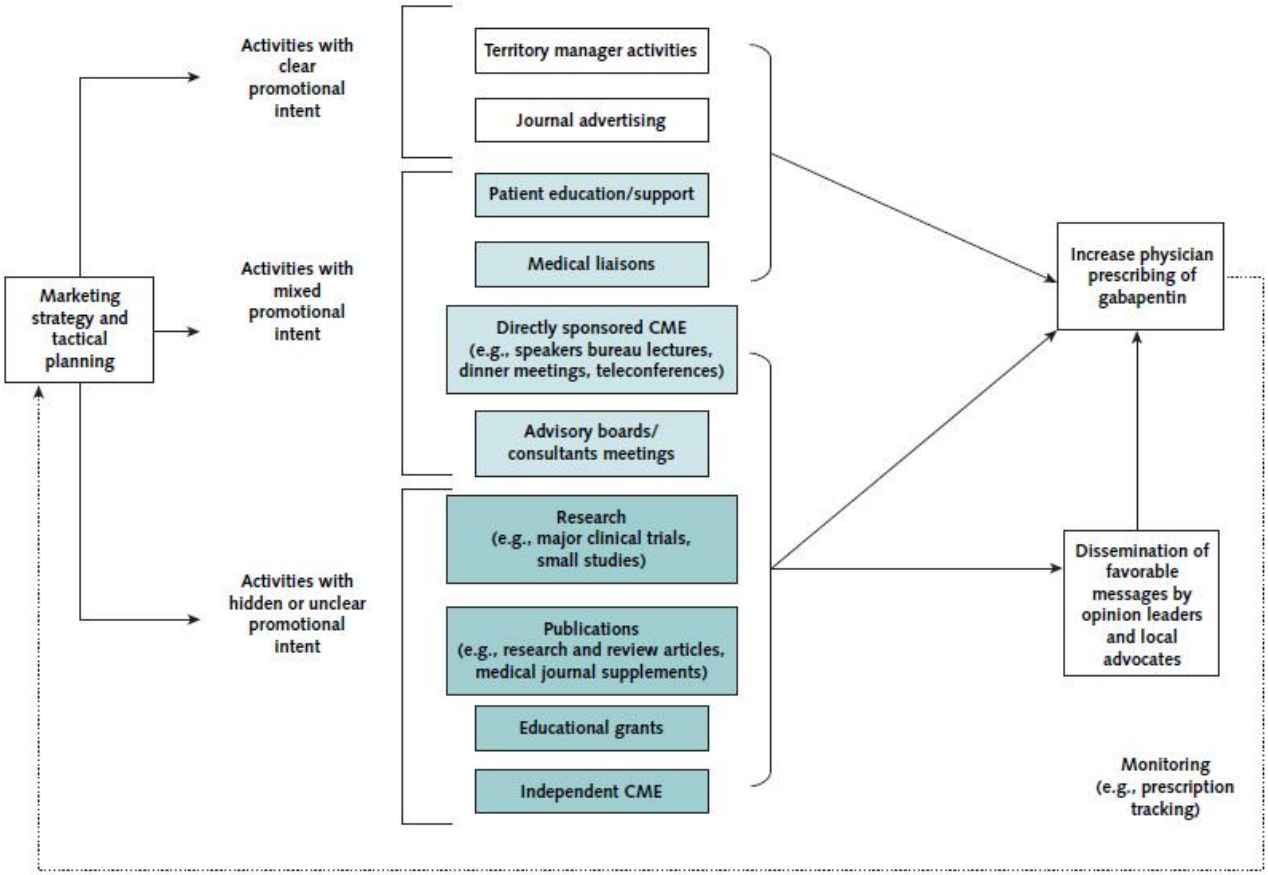


Fig. 5 : modèle marketing de la *gabapentine* [118]

Ce schéma marketing mis en parallèle avec l'évolution des prescriptions hors-indication montre bien l'efficacité d'une stratégie d'influence globale agissant à tous les niveaux, depuis la production jusqu'à la diffusion de l'information.

L'intérêt de ce travail a été de pouvoir suivre un « marqueur » (ici une spécialité promue hors indication), et de voir ainsi se dessiner les contours d'une stratégie promotionnelle de grande envergure.

En raison du caractère parcellaire des documents auxquels ils ont eu accès, les auteurs précisent bien qu'ils n'ont pas pu déterminer la fréquence relative des activités promotionnelles, ni confirmer que celles-ci ont toutes été exécutées. D'autre part, ils soulignent que leur travail s'est limité à un seul médicament vendu par une seule compagnie pharmaceutique. Ils ne peuvent donc pas savoir dans quelle mesure ces techniques marketings sont susceptibles d'être appliquée pour d'autres produits commercialisés par cette firme ou par d'autres compagnies pharmaceutiques.
Enfin, il n'est pas possible de savoir si l'ensemble des vecteurs utilisés (ou potentiellement utilisables) ont été repérés grâce à ces documents.

III.4 Conclusion :

L'industrie pharmaceutique dispose de puissants moyens pour la diffusion de ses messages.

En France comme dans d'autres pays, en raison de l'importance de leur part budgétaire au sein des dépenses marketing et des missions qui leur sont confiées, les visiteurs médicaux semblent être au cœur de la stratégie promotionnelle des laboratoires. Ces visiteurs médicaux utilisent des techniques de ventes très subtiles, basées sur des modèles solides, éprouvés, et qui vont bien au-delà de ce que peut imaginer le médecin isolé dans son cabinet.

Mais les visiteurs médicaux ne représentent que la partie la plus visible de « l'iceberg marketing ». Tous les moyens de formation utilisés par les médecins peuvent être, à divers degrés, « noyautés » par l'industrie pharmaceutique pour y véhiculer ses messages. Ces moyens semblent être utilisés de manière synergique, créant ainsi autour du médecin un véritable maillage auquel il est très difficile d'échapper.

La dépendance financière à l'industrie du médicament d'un grand nombre de support de formation médicale pose également problème. Il est évidemment impossible de lier systématiquement « financement des formations par les laboratoires » et « formations au service des laboratoires ». Il n'en reste pas moins que le biais de financement, où les messages diffusés sont en faveur du promoteur, est une chose démontrée (cf. paragraphes sur les congrès de FMC, sur les essais cliniques,...). Cela pose d'autant plus question dans un contexte où cette formation est obligatoire...

IV. Qualité de l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique :

Au vu des moyens déployés par l'industrie pharmaceutique pour promouvoir ses produits, la question de la qualité du contenu des messages est loin d'être secondaire. Un message de mauvaise qualité diffusé à grande échelle risque en effet d'avoir des conséquences négatives d'un point de vue sanitaire.

IV.1 Les biais altérant la qualité :

IV.1.1 Biais de production et de publication :

Dans le chapitre précédent, le paragraphe consacré aux essais (III.2.2.4) donnait des exemples de distorsion dans la production d'informations scientifique par les laboratoires pharmaceutiques :

- manipulation des essais avec des modifications des critères d'analyse en cours d'étude (cas de la *gabapentine*) [111].
- arrangement de la présentation des résultats afin que ceux-ci soit favorables au produit (cas du *célécoxib*) [110].
- sélection des essais publiés en favorisant la diffusion des études favorables au détriment des autres (cas de la *gabapentine*, et d'antidépresseurs) [106, 118].

Quelle que soit la méthode employée, l'information publiée est donc forcément biaisée, soit par présentation de données manipulées (au cours de l'étude ou après obtention des résultats), soit par sélection des données uniquement favorables.

IV.1.2 Biais de présentation :

IV.1.2.1 Dans la publicité :

En 2009, une revue de la littérature a fait le point sur la qualité des publicités pour les médicaments parues dans les journaux médicaux [120]. Seuls les articles publiés en anglais ont été analysés. Les auteurs ont ainsi inclus 24 articles en provenance de 26 pays différents, chacun ayant analysé entre 4 et 24 journaux.

En ce qui concerne les références citées par les publicités, quatre études ont évalué leur niveau de preuve. Dans ces quatre études, seules 1 à 12% des références citées étaient des revues systématiques ou les méta-analyses. Les essais contrôlés randomisés étaient plus fréquents, mais représentaient toutefois moins de 40% des références dans 3 de ces études.
Des études ont examiné la qualité des références sous d'autres aspects. Une étude anglaise relevait que seuls 40% des références citées étaient des références publiées avec comité de relecture, et une étude canadienne calculait que les moyennes des scores de qualité méthodologique et des score de pertinence des références étaient insuffisantes.
Dans les trois études qui se sont intéressées au financement des essais citées en référence, il ressortait qu'environ la moitié était financée par l'industrie pharmaceutique ou qu'au moins un des auteurs avait des liens avec les laboratoires.

Les demandes de renseignements complémentaires concernant des données scientifiques auprès des industriels n'étaient pas souvent satisfaites.

Dans les 2 études ayant analysé les assertions des publicités, moins de 28% étaient dépourvues de toute ambiguïté clinique, environ 1/3 présentait des résultats évasifs, et 23% des résultats non cliniques.
Sur les 7 études analysant le bien-fondé des affirmations, toutes ont retrouvé au moins une assertion douteuse. Par exemple, une étude américaine de 1992 ayant analysé 109 publicités parues dans 10 journaux différents notaient que les titres étaient trompeurs en ce qui concerne l'efficacité dans 32% des cas, et que dans 44% des cas, les relecteurs estimaient que sans une autre source d'information, les messages véhiculés par la publicité risquaient d'entraîner les médecins à rédiger des prescriptions inappropriées.

Les bénéfices des traitements présentés étaient quant à eux généralement présentés sous la forme de réduction du risque relatif et non en termes de réduction du risque absolu ou en intention de traiter.

Au final, les auteurs de cette revue arrivaient à la conclusion que les publicités médicales des revues professionnelles étaient de qualité médiocre.

IV.1.2.2 Dans les aides-visites :

Des auteurs américains ont analysé en 1996 le matériel promotionnel distribué entre 1993 et 1994 dans 3 lieux médicaux en Californie.
Ils en sont arrivés à la conclusion que 10% de ces documents embellissaient les résultats par rapport aux autres médicaments, que 42% ne répondaient pas à au moins une règle sur les trois imposées par FDA au sujet de la publicité sur les médicaments, et que certains documents faisaient même référence à des utilisations qui n'avaient pas été validées par les autorités sanitaires [(121)].

Plus récemment, en 2006, toujours aux Etats-Unis, une étude a comparé 20 brochures publicitaires à l'étude qui a permis sa réalisation.
Sur les 20 études utilisées, seulement 75% étaient pertinentes, 80% étaient financées par l'industrie pharmaceutique, et 60% des études et des brochures correspondantes présentaient des résultats de critères cliniques pertinents pour les patients (mortalité, douleur, épisodes de fuites urinaires,...). Seulement 40% comparaient la spécialité présentée à un autre traitement. Sur les 19 brochures qui présentaient un graphique, 4 présentaient une réduction du risque relatif, et une seule présentait une réduction du risque absolu. Enfin, 15% des aides-visites présentaient des données différentes des résultats obtenus dans les études originales [(122)].

IV.1.2.3 Dans les discours des visiteurs médicaux :

Toujours aux Etats-Unis, une équipe de chercheurs a analysé en 1995 13 présentations de médicaments par des visiteurs médicaux, et les a comparés avec des guides de bonne pratique ou avec les documents remis. Sur 106 assertions, 11% étaient inexactes et en faveur du produit présenté, et sur 15 références à des traitements concurrents, aucune n'était positive [(123)].

La question pouvait se poser de savoir si c'était les visiteurs médicaux qui arrangeaient les discours de leur propre chef, ou s'ils étaient formés à adapter leur discours en fonction d'objectifs promotionnels.

L'affaire du Vioxx® (*rofécoxib*) est venue apporter des éléments de réponse.
Dans son numéro du 23 juin 2005 [(124)], le *New England Journal of Medicine* rapportait la discussion qui avait eu lieu en 2001 entre la firme Merck qui commercialisait le *rofécoxib* et la FDA au sujet de l'étude VIGOR, publiée un an plus tôt. Selon cette étude, le nombre d'infarctus du myocarde

rapporté était plus important sous *rofécoxib* que sous *naproxène*, la molécule à laquelle il est comparé. Merck assure alors que cette différence est due non pas à une majoration du risque sous *rofécoxib*, mais à un effet protecteur du *naproxène*. Dans le doute, la FDA tient à ce que les médecins soient avertis des résultats cardiovasculaires de l'étude VIGOR.
Le lendemain de cette réunion, Merck envoyait une notice à ses quelques 3 000 visiteurs médicaux, leur intimant « *de ne pas aborder (avec les médecins) la réunion avec la FDA* […] *ni les résultats [...] de l'étude VIGOR* ». Il était également indiqué que si les médecins posaient des questions sur VIGOR, le visiteur médical devait indiquer les bénéfices gastro-intestinaux, puis dire : « *je ne peux pas discuter de cette étude avec vous* ». Merck disait ensuite à ses visiteurs médicaux de montrer aux médecins qui demanderaient si le *rofécoxib* provoquait des IDM une fiche nommée « la Carte Cardiovasculaire » préparée par Merck. Cette fiche montrait que le *rofécoxib* n'était associé qu'à 1/8e de la mortalité d'origine cardiovasculaire retrouvée avec les autres médicaments anti-inflammatoires. Cette carte n'incluait évidemment pas les résultats de l'étude VIGOR...

Il est évidemment impossible de généraliser ce cas particulier, mais de toute évidence, la diffusion d'un message sciemment tronqué n'est pas impossible.

IV.2 En France :

Étrangement, cette problématique de la qualité des messages délivrés par l'industrie pharmaceutique semble intéresser assez peu les chercheurs français.

Une thèse de médecine soutenue en 1995 [(125)] a analysée des discours de visiteurs médicaux. Son auteure arrivait à la conclusion que d'une manière générale, les arguments avancés par les visiteurs médicaux étaient relativement justes, mais qu'il existait des omissions « majeures et sélectives », entraînant une appréciation erronée et favorable à la spécialité présentée.

Le travail le plus important sur ce sujet a été réalisé par la *Revue Prescrire*, une des rares revues françaises indépendantes des financements des laboratoires pharmaceutiques évoquée au paragraphe III.2.2.6.
Cette revue a fait analyser pendant 15 ans par des médecins volontaires les présentations de médicaments par les visiteurs médicaux. Ces observations ont été réalisées de 1991 à début 2006, avec des bilans publiés en 1995, 1999, 2003, 2006. [(126)].

D'une manière générale, les constatations étaient stables au fils des ans :

- 25 à 30% des indications thérapeutiques annoncés par les visiteurs médicaux différaient des RCP
- 15% des posologies s'écartaient du RCP
- les contre-indications étaient exposées dans moins de 30% des cas, idem pour les effets indésirables et les précautions d'emploi.
- de 1998 à 2005, l'avis de la Commission de Transparence (ASMR), pourtant obligatoire et utile car permettant de comparer l'efficacité des médicaments, n'était remis spontanément que dans moins de 5% des cas (pourcentage stable de 1998 à 2005) ; les RCP étaient eux remis dans 80% des cas
- absence d'amélioration de la qualité de la visite malgré les nombreuses mesures prises par les pouvoirs publiques pour améliorer la qualité de la visite médicale ces dernières années.

Un second travail de thèse datant de 2006 et reprenant certains des critères de l'analyse de la *Revue Prescrire* a été réalisé avec la collaboration de 200 médecins volontaires des Alpes Maritimes et du Var [76]. Les résultats sont très proches, avec :

- indications mentionnées non conforme à l'AMM dans 24% des cas
- indications mentionnées hors indication validée dans 81% des cas
- contre-indications exposées dans seulement 20% des cas
- mise en garde et précautions d'emploi mentionnées dans 18% des cas
- avis de la Commission de Transparence (ASMR) remis spontanément dans seulement 4% des cas
- RCP remis dans 84% des cas

Les résultats obtenus par ces deux études sont donc très proches.
Elles montrent toutes les deux que d'une part les dispositions légales de la Charte de la Visite Médicale n'étaient pas appliquées, et que d'autre part cette charte n'a semble-t-il pas amélioré la qualité des messages véhiculés pas les visiteurs médicaux.

Les (rares) travaux français montrent donc d'une manière générale que certains éléments qui devraient permettre aux médecins d'effectuer un choix éclairé parmi les médicaments présentés ne leur sont pas exposés. C'est le cas de l'ASMR, qui permet une comparaison rapide entre différentes spécialités et qui n'est mentionné que dans 5% des cas environ. C'est les cas également des effets indésirables et des précautions d'emploi qui ne sont pas souvent explicités.
Tout semble donc fait pour présenter les médicaments comme un produit efficace et inoffensif, mettant de côté ce qui pourrait nuire à son image (absence d'amélioration d'efficacité par rapport à d'autres produits, effets indésirables, lourdeur des surveillances,...). En plus de ces omissions fâcheuses, ces travaux rapportent même des erreurs de fond, notamment dans les indications thérapeutiques présentées.
Il n'est évidemment pas possible de savoir si ces omissions et ces erreurs sont volontaires (ni à quel niveau : au niveau du visiteur médical ? au niveau du service marketing?) ou si elles témoignent d'un manque de formation des visiteurs médicaux.

Face à cette problématique, l'action des pouvoirs publique apparaît bien timorée. La signature de la Charte de la Visite Médicale et la certification de la visite médicale par rapport à un référentiel élaboré par la HAS (cf. paragraphe III.2.1.1.5) devait améliorer la qualité des messages diffusés et empêcher toute dérive. Les résultats des études citées plus haut semblent indiquer que ce but n'a pas été atteint.

En 2009, la HAS a fait un premier bilan sur cette procédure de certification [70].
Plusieurs points ont été soulevés. Tout d'abord, des organismes certificateurs ont parfois eu des difficultés à accéder à des documents non mentionnés dans le référentiel qu'ils souhaitaient consulter. Cela traduit, pour la HAS, un manque de bonne volonté dommageable pour des entreprises qui se disent impliquées dans une démarche qualité.
Ensuite, la qualité de l'information a pu être vérifiée sur la forme (interdiction des cadeaux, de remise des échantillons, …), mais pas sur le fond (discours du délégué médical principalement).
De plus, des éléments ont été rapportés qui semblent indiquer la persistance de dérives. Ainsi, la HAS a appris que des visiteurs médicaux auraient préconisé l'utilisation hors AMM d'une spécialité. L'entreprise concernée a alors mené des investigations qui selon elle, n'ont pas confirmé ce comportement. Mais cette information, qu'elle soit véridique ou non, recoupe tout à fait les résultats des études mentionnées plus haut.

La HAS reconnaît son impuissance en ces termes : « *il n'a pas été possible de mettre en évidence une amélioration concernant la qualité de la visite médicale ou la remise des documents officiels sur le médicament* ».
Et elle ajoute en guise de conclusion : « *il semble y avoir deux manières de mettre en œuvre la certification au sein des entreprises. La première en prenant au sérieux ce qu'elle propose, saisissant une occasion pour réfléchir à l'organisation interne et la faire progresser ; l'autre qui cherche à répondre à l'obligation légale à moindre coût, avec un temps consacré réduit au strict nécessaire* ».

IV.3 Conclusion :

La qualité des informations scientifiques issues de l'industrie pharmaceutique à destination des médecins est loin d'être au rendez-vous.

Quand cette information n'est pas tout simplement tronquée dès sa production, il existe des omissions bien ciblées qui permettent de présenter les choses sous un jour plus favorable qu'elles ne le sont en réalité. Cela a été démontré dans le cas des publicités, des plaquettes remises au médecin, et également dans les discours des visiteurs médicaux.
Cela est particulièrement frappant en France en ce qui concerne le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu, qui est un outil simple pour juger des avancées réelles d'un nouveau médicament.
Si sa communication au médecin est obligatoire, les études montrent qu'elle n'est que rarement effectuée.

Avec comme seuls repères l'information en provenance de l'industrie pharmaceutique, il semble bien que le médecin ne soit pas en position de faire un choix éclairé sur les produits qui lui sont présentés.
Et les Chartes et autres certification semblent pour l'instant ne pas y changer grand-chose.

V. Impact de la promotion pharmaceutique sur les prescriptions médicales :

V.1 Problématique :

Comme toute entreprise rentable, il semble raisonnable de penser que si l'industrie pharmaceutique investit dans la promotion, c'est qu'elle en attend un retour en termes financiers.

Pour une étude américaine de 2002 [127] le retour sur investissement de la visite médicale des 63 médicaments les plus rentables vendus entre 1998 et 2000 était de 11,6$ pour 1$ dépensé en promotion par la visite médicale.
Des estimations publiées en 2005 montraient que pour trois spécialités récemment mises sur le marché, le retour sur investissement pouvait aller de 0,56$ (en Italie) à 19,3$ (en France) pour chaque dollar investi [128].
En France, une étude concernant la publicité dans la presse médicale parle d'un retour sur investissement pouvant aller jusqu'à 4,13 euros par euros investi en fonction des molécules et de la durée d'exposition [71].

Cependant, le médicament n'est pas un bien de consommation comme les autres. Contrairement à d'autres produits, sa prise inutile ou inadéquate peut avoir des conséquences non négligeables : absence d'amélioration d'un état pathologique, survenue d'effets indésirables graves, dépenses inutiles se répercutant sur les systèmes sociaux, impact sur l'écosystème (cas des antibiotiques), etc...
Il convient donc d'analyser les conséquences de la promotion non pas uniquement en terme de retour sur investissement, mais également en terme de santé individuelle et de santé publique.

V.2 Données de la littérature :

Si l'industrie pharmaceutique reconnaît que ses démarches de promotions ont une influence sur les médecins et vont modifier ainsi leur prescription, son credo est de dire que les messages qu'elle véhicule le sont au bénéfice de tous.
D'une manière générale, les arguments avancés en faveur de la promotion des médicaments sont qu'elle permettrait d'améliorer la qualité des prescriptions, de favoriser la prescription de médicaments ayant de meilleurs résultats sur l'état de santé des patients, de réduire les coût en augmentant leur élasticité par la mise en concurrence des prix, et de favoriser une utilisation raisonnée des ressources de santé.
Pour l'association Pharmaceutical Research and Manufacturers of America [129] (l'équivalent américain du LEEM), le marketing pharmaceutique a ainsi pour but « *de s'assurer que les patients ont accès aux médicaments dont ils ont besoin, et que ces médicaments sont utilisés correctement, afin que les patients en retirent un bénéfice maximal. Nos relations avec les professionnels de santé sont essentiels pour atteindre ces buts, car ils nous permettent de les informer sur les bénéfices et les risques de nos produits afin de favoriser leur utilisation optimale au bénéfice des patients, de fournir une information scientifique et éducative, et de soutenir la recherche et la formation médicale*. »

Les intentions de cette profession de foi sont difficilement critiquables, mais se vérifient-t-elles en pratique ? C'est la question que se sont posée une équipe de chercheurs internationaux menée par G.K. Spurling, qui ont, en 2010, publié une importante revue de la littérature sur ce sujet [130].

Ces auteurs ont recherché tous les travaux réalisés jusque 2008 qui traitaient des conséquences de la

promotion pharmaceutique sur la qualité, la quantité, et le coût des prescriptions Pour être retenues, les études devaient d'une part avoir un marqueur d'exposition à l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique (visite médicale, publicité dans les journaux, congrès sponsorisés par l'industrie pharmaceutique,...), et d'autre part avoir un critère permettant de juger les prescriptions des médecins. Toutes les langues ont été prises en compte. Les études concernant d'autres choses que les moyens directs d'information n'ont pas été prises en compte (par exemple les études concernant les cadeaux aux médecins, les échantillons, les formations sponsorisées,...). Au final, 58 études ont été incluses dans cette revue, comportant un total de 87 critères d'analyse.

Les résultats ont été classés en fonction de trois critères de prescription : la qualité de prescription, le volume de prescription, les coûts de prescription.

V.2.1 La qualité de prescription :

- dix études ont été retenues comprenant 14 critères d'analyse
- la qualité des prescriptions était définie selon les études par : un score évaluant la qualité des choix de prescription, le respect des recommandations, la pertinence des prescriptions d'une classe médicamenteuse donnée, et l'étendue de la gamme de médicaments différents habituellement utilisés (signe, pour les auteurs de l'étude analysée, de prescriptions de moins bonne qualité, au regard de recommandations d'utiliser un nombre limité de médicaments bien connus, plutôt qu'un grand nombre de médicaments mal connus).
- Le marqueur de l'exposition à l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique pouvait être : les visites de délégués médicaux, la confiance accordée par les médecins à l'information délivrée par les laboratoires ou son utilisation, la participation à des congrès organisés par l'industrie pharmaceutique, la participation à des essais financés par l'industrie pharmaceutique
- au final, sur les dix études analysées :
  - 5 retrouvaient une association entre exposition à l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique et prescriptions de moins bonne qualité
  - 4 ne retrouvaient pas d'association
  - 1 retrouvait des associations avec des prescriptions à la fois de meilleure et de moins bonne qualité en fonction des critères d'analyse

V.2.2 Le volume de prescription :

- 51 études ont été retenues comprenant 63 critères d'analyse
- le volume de prescription était étudiée sous plusieurs formes : parts de marché, intentions de prescription, vente de médicaments, demandes d'ajout de nouvelles spécialités dans une base médicamenteuse hospitalière
- Le marqueur de l'exposition à l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique pouvait être : les visites de délégués médicaux, la publicité dans les journaux, la participation à des congrès organisés par l'industrie pharmaceutique, la publicité par envoi de courriers, la publicité dans des logiciel cliniques, l'investissement promotionnel total, ainsi que d'autres moyens de promotion « non conventionnels » (par exemple, participation au recrutement de patients pour des essais cliniques, courriers d'avertissement concernant des effets indésirables,...)
- au final, sur les 51 études analysées :

- 38 retrouvaient une association entre exposition à l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique et importance du volume de prescription
- 13 ne retrouvaient pas d'association

V.2.3 Les coûts de prescription :

- 8 études ont été retenues comprenant 10 critères d'analyse
- les coûts de prescriptions étaient mesurés sous forme : de coût par médecin, d'élasticité des prix (sur le marché du médicament), de prescriptions se déplaçant vers le répertoire des génériques
- Le marqueur de l'exposition à l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique pouvait être : les visites de délégués médicaux, la publicité dans les journaux, la publicité par envoi de courriers
- au final, sur les 8 études analysées :
  - 5 retrouvaient une association entre exposition à l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique et coûts des prescriptions plus importants
  - 4 ne retrouvaient pas d'association
  - 1 retrouvaient une association entre exposition à l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique et coûts des prescriptions plus faibles

Les auteurs notent qu'il leur est impossible de conclure de manière définitive sur le fait de savoir si l'information issue des laboratoires pharmaceutiques améliore, diminue, ou n'a aucun effet sur la qualité, le volume, et le prix des prescriptions. Mais force est de constater qu'il existe peu de preuves allant dans le sens des théories des industriels sur les bénéfices des publicités sur le médicament qui ont été évoquées plus haut. De plus, aucune étude n'a été menée sur des critères cliniques, et il est donc impossible de conclure sur l'impact qu'a cette information sur la santé même des patients.

Au final, les auteurs insistent sur le fait qu'il n'y a pas de preuve tangible d'une amélioration de la prescription grâce à l'information issue de l'industrie pharmaceutique. Leur revue de la littérature suggère même qu'au mieux, cette information n'a pas d'impact sur les prescriptions des médecins, et qu'au pire a des conséquences négatives sur les prescriptions (diminution de la qualité, augmentation des quantités prescrites, augmentation des coûts).

Cette revue de la littérature est la plus récente et la plus complète, mais des revues antérieures aboutissaient aux mêmes conclusions [73, 80, 107, 131].

Au moins deux études traitant de ce sujet ont été réalisées après 2008, donc après inclusion des essais de la revue, dont les conclusions vont dans le même sens : une première publiée en 2009 au Danemark [132] qui conclue que les visites des délégués médicaux augmentent la part de marché du médicament, mais n'améliore pas la prise en charge des patients (dans ce cas : pas plus de corticostéroïdes inhalés pour des patients qui en auraient besoin), et une thèse française [133] qui sera décrite plus loin.

V.3 Les travaux français :

Comme pour la problématique de la qualité des messages délivrés par l'industrie pharmaceutique, la question des conséquences de la promotion des laboratoires pharmaceutiques n'a pas fait l'objet de beaucoup de recherches en France.

Dans la revue de la littérature détaillée plus haut, sur 58 articles, seulement 4 ont été conduits en France (dont un réalisé simultanément dans 5 pays). Si les Etats-Unis sont de loin le pays s'étant le plus intéressé à ce sujet, des pays européens de taille équivalent ou plus modeste que la France s'y sont davantage intéressés comme les Pays-Bas avec 5 articles, ou le Royaume-Uni avec 6 articles.

Le premier de ces quatre travaux est une thèse de médecine soutenue en 2003 [86]. Ce travail montrait que l'augmentation de la publicité concernant les sartans était suivie d'une augmentation de leur prescription, et ce, au détriment des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) (baisse de la part promotionnelle accordée aux IEC, et baisse des ventes d'IEC).
La seconde étude datant également de 2003 a été publiée dans le bulletin d'information du CREDES (actuellement IRDES). Elle montrait une forte corrélation entre les investissements promotionnels des laboratoires pharmaceutiques concernant les macrolides et le nombre de prescriptions de cette famille d'antibiotiques [36].
La troisième étude, publiée en 2005 sous forme de lettre aux éditeurs dans une revue anglophone consacrée à la recherche sur la schizophrénie [134]. Pour les auteurs, la visite médicale auprès des médecins généralistes multipliait par trois la probabilité que ces derniers initient un traitement antipsychotique, indépendamment de leur expérience de la pathologie psychiatrique en général et de la schizophrénie en particulier.
Enfin, la dernière étude également publiée en 2005 et menée dans 5 pays différents, montrait, entre autre, que la visite médicale augmentait la part de marché pour la spécialité concernée [128].

En dehors des quatre études incluses dans cette revue de la littérature, notre recherche documentaire n'a retrouvé que trois autres travaux français s'intéressant à ce sujet.

Les deux premiers sont à nouveau des études publiées par le CREDES, respectivement en 2001 et 2003. Le travail de 2001 indique que le fait de recevoir des visiteurs médicaux est statistiquement lié au fait de prescrire les statines les plus récentes [14]. Le travail de 2003 relève que les médecins qui déclarent recevoir moins de 10 visiteurs médicaux par mois prescrivent significativement moins d'antibiotiques que les autres. Il montre également l'existence d'un effet de seuil entre les médecins les moins démarchés par les laboratoires ou ayant une réticence au fait de recevoir des visiteurs médicaux, et ceux qui l'acceptent plus volontiers [30].

Le dernier de ces travaux est une thèse soutenue en 2010 analysant les prescriptions de médecins généralistes de la région de Pau [133]. D'après ce travail, la visite médicale ne modifie pas le nombre de médicaments par ordonnance, mais est associée à une utilisation plus fréquente de certains médicaments récemment commercialisés, à une moindre utilisation des génériques au sein de la classe des IPP, et à un coût par ordonnance plus élevé.

D'une manière générale, les résultats obtenus en France, malgré leur rareté, aboutissent aux mêmes conclusions que les travaux internationaux.

Il est également possible de se faire une idée sur la question avec des documents à destination des laboratoires. Ainsi, un tableau élaboré par la société Quatrax, une société de conseil travaillant (entre autre) pour l'industrie pharmaceutique, montre que d'une manière générale, l'impact sur les prescriptions est proportionnel au nombre de contact.

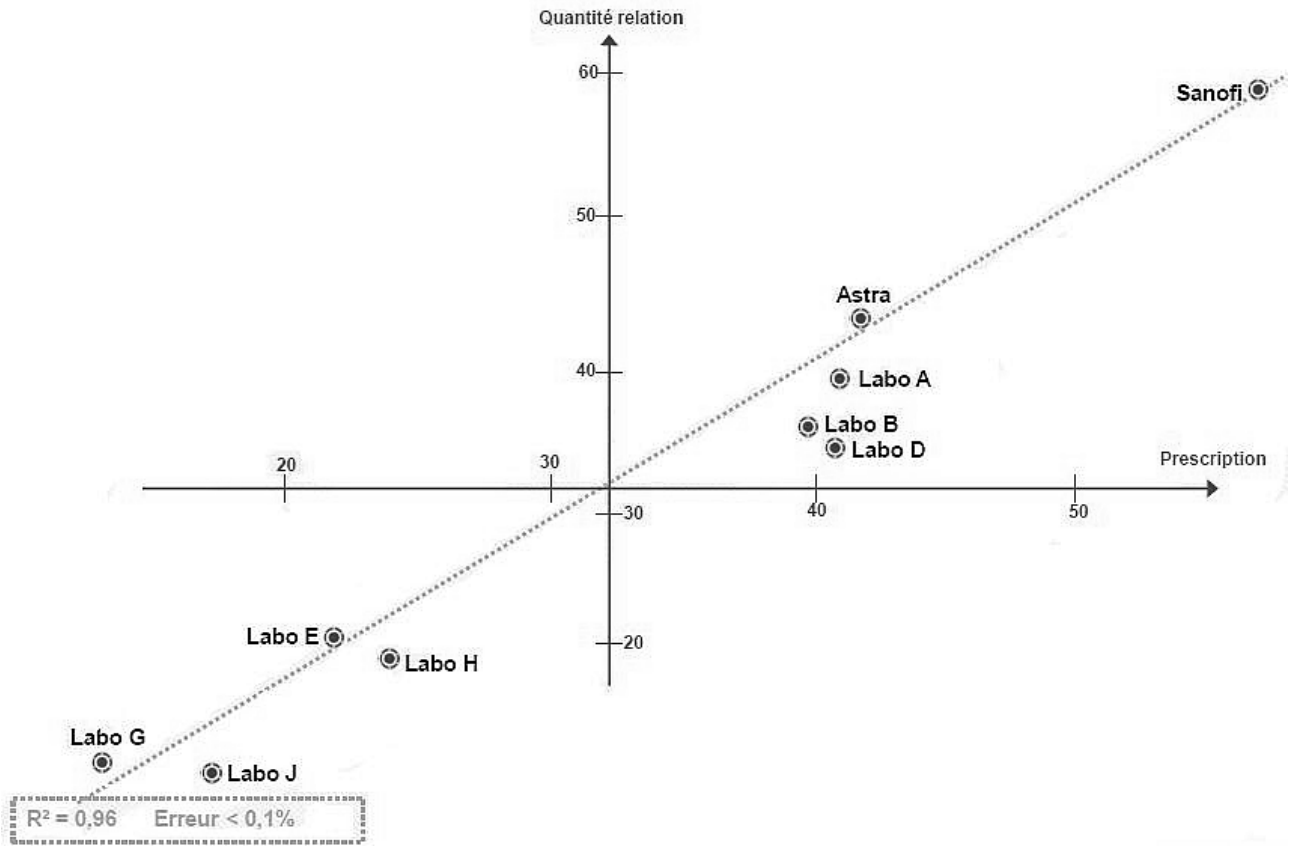


Fig. 6 Lien Relation -Prescription [135]

V.4 Le rapport de l'IGAS de 2007 :

En 2007 est paru un rapport de l'IGAS qui a eu un certain retentissement [69].

Ce rapport, après avoir rappelé que la France était le plus gros consommateur de médicament au monde, estime que l'industrie pharmaceutique française consacre 3 milliards d'euros à l'information des médecins, les trois-quarts sous la forme de la visite médicale. Rapporté au nombre de médecins français, ce chiffre, probablement sous-évalué, représente un coût de plus de 25 000 euros dépensés en promotion par médecin généraliste et par an. Et de rappeler que ce coût est au final supporté par la collectivité à travers les prix administrés du médicament.

Selon ce rapport, l'information ainsi délivrée souffre de biais structurels, comme la survalorisation des produits promus ou la dévalorisation des produits anciens lorsqu'ils sont génériqués. Les médecins, conscient de ce biais et n'accordant que peu de crédit à la visite médicale, privilégient toutefois ce mode d'information.

L'influence de l'information délivrée par les laboratoires détermine ainsi les parts de marché et

favorise de manière artificielle l'expansion des prescriptions. L'IGAS note que si cette influence « *peut être bénéfique lorsque les objectifs commerciaux sont congruents avec les exigences du bon usage, cette congruence est loin d'être systématique* ».

Face aux moyens développés par l'industrie pharmaceutique, l'action des pouvoirs publics « *paraît timide et ne mobilise que des moyens limités* ». La Charte de la Visite Médicale ne semble pas en mesure d'améliorer les choses, et il existe selon les auteurs un risque que la certification prévue par la HAS « *ne donne une légitimité à la visite médicale sans que, pour autant, ce processus ne soit en mesure de garantir la qualité des messages présentés* ».
L'IGAS proposait alors de renforcer l'action des pouvoirs publics (par le biais de la HAS), et appelait à un « *désarmement commercial des firmes* », par une « *réduction progressive de moitié des dépenses de promotion* ».

Ce rapport a en un certain écho dans la presse au-delà du monde médical, avec des articles à ce sujet parus aussi bien dans *Libération* [(136)] que dans le *Figaro* [(137)], en passant par *Le Point* [(138)] ou *Les Échos* [(139)].

La réponse des industriels a été virulente refusant toute crédibilité à ce rapport considéré comme « très partial », en se réfugiant notamment derrière le fait que la visite médicale est « appréciée largement des médecins » et que les autorités sanitaires exercent un « contrôle strict » de l'information diffusée.

Depuis, les choses n'ont pas beaucoup évoluées, et le débat reste ouvert.

V.5 Conclusion :

Les déclarations de bonnes intentions des industriels du médicament concernant l'amélioration de la prise en charge des patients grâce au marketing pharmaceutique ne semblent pas suivies d'effets. Les résultats des études réalisées à ce sujet indiquent même soit une absence d'amélioration (ce qui est déjà un échec au regard des sommes investies), soit une diminution de la qualité, et une augmentation des coûts et des volumes des prescriptions.

Les résultats des rares études françaises réalisées à ce propos ne diffèrent pas de ce qui est observé à l'étranger.

Il est également important de noter que si les sommes investies dans cette information à destination des médecins n'apportent rien aux patients (ce qui semble être le cas), le coût, comme le rappelle l'IGAS, en est supporté par la collectivité dans son ensemble qui rembourse les médicaments.

VI. Opinion des médecins au sujet de la visite médicale :

VI.1 Point de vue général :

D'une manière générale, les médecins accordent de l'importance à la visite médicale [135] et y sont très attachés [76], en France comme à l'étranger.
Ainsi, selon une enquête allemande [140], 52% des médecins regretteraient l'arrêt des visites médicales, tout comme 71% de médecins canadiens interrogés en 1995 n'étaient pas d'accord pour les interdire [141].

La principale raison de l'attachement des médecins à la visite médicale est due au fait qu'elle donne accès rapidement à des informations pratiques et utiles [140, 142, 143]. Elle est même en France, d'après une enquête IPSOS pour la HAS menée en 2009 [59], la seconde source d'information qu'évoquent spontanément les médecins (à 65%) après la presse médicale.
Cette source d'information est principalement utilisée par les médecins pour les nouveautés dans le domaine du médicament [65, 107]. Dans certaines études, les médecins estiment même que dans l'ensemble, les interactions avec les visiteurs médicaux sont bénéfiques pour la prise en charge des patients et pour la pratique de la santé [144].

Des différences d'appréciation semblent toutefois se dessiner entre les médecins, notamment en fonction de leur expérience et de leurs spécialités.
Ainsi, une étude canadienne publiée en 1995 note que les résidents de première et deuxième années accordent un rôle pédagogique plus important à la visite médicale que leurs aînés de troisième et quatrième années [141].
Selon une étude australienne de 2008, les généralistes accordent plus d'importance à la visite médicale que certains spécialistes. Cette différence n'est pas retrouvée en France par l'enquête IPSOS cité plus haut [59].

Certains médecins généralistes refusent toutefois de recevoir les visiteurs médicaux. En France, des thèses de médecine récentes estiment leur proportion entre 10% et 19% [60, 76, 133, 143].

VI.2 Crédibilité scientifique :

Si les médecins attachent de l'importance à la visite médicale, ils n'en sont pas moins conscients de ses défauts structurels.

Le principal reproche fait à la visite médicale est d'apporter une information orientée et non objective [107, 143]. Les médecins français sont ainsi plus de 90% à reconnaître que la visite médicale a un but commercial [60, 76].

En conséquence, la crédibilité de ce moyen d'information est globalement médiocre. Ainsi, l'étude canadienne citée plus haut rapportait que moins d'un tiers des médecins en formation étaient d'avis que les représentants de sociétés pharmaceutiques étaient une source fiable d'information sur les médicaments [141]. Cette opinion se retrouve en France [69], et un travail de thèse récent montre que seuls 22,77 % des médecins généralistes jugent « très crédible » ou « crédible » la visite médicale, alors qu'ils sont plus de 88% à accorder leur confiance au Vidal®, aux guides élaborés par la HAS, aux FMC organisées par les associations de formation, et à l'avis des confrères spécialistes [60].

Ce manque de crédibilité s'étend d'ailleurs aux autres vecteurs d'information utilisés par l'industrie pharmaceutique. Toujours selon la référence précédente, la FMC organisée par l'industrie

pharmaceutique, la presse gratuite, et les sites Internet créés par l'industrie pharmaceutique sont ainsi jugés bien moins crédibles que, respectivement, les FMC organisées par des associations de formation, la presse sur abonnement, et les sites Internet issus de structures indépendantes.
D'autres études retrouvent à l'étranger ce discrédit. Pour l'étude allemande de 2010 déjà citée [140], les médecins estiment généralement que la visite médicale et les événements éducatifs financés par l'industrie pharmaceutique ne délivrent pas une information objective, au contraire des événements non financés.
Enfin, pour une étude anglaise [145], 40% des médecins pensent que le financement des conférences et des congrès de FMC par l'industrie est susceptible d'entraîner un conflit d'intérêt.

VI.3 Influence :

Dans l'étude allemande de 2010 [140], si une grande majorité des médecins interrogés estiment que les visiteurs médicaux ont pour objectif d'influencer leurs habitudes de prescription, seulement 6% considèrent être souvent ou toujours influencés.

Ce sentiment de n'être pas influençable par la visite médicale se retrouve dans les résultats des études à ce sujet. Des internes consultés aux Etats-Unis en 2001 considèrent par exemple à 61% que les contacts avec l'industrie n'influencent pas leurs prescriptions [146].

A nouveau, cette opinion est valable pour les autres vecteurs de l'industrie pharmaceutique, comme les conférences et des congrès de FMC financés par les laboratoires qui, selon une majorité (86%) de médecins anglais n'influence pas le choix de leurs prescriptions [145].

Si les médecins sont globalement conscients de la finalité commerciale de la visite médicale et ne lui accorde que peu de crédit scientifique, ils estiment être suffisamment armés pour ne pas se laisser influencer. Dans les différentes études, les médecins généralistes se sentent aptes à évaluer les preuves qu'on leur apporte [142], estiment pouvoir corriger les biais de l'information qui leur est apportée grâce à un esprit critique, au recours à des sources sans finalité commerciale, et à leur expérience personnelle [143]. Ainsi, malgré la prise de connaissance d'études prouvant le contraire, les prescripteurs d'une étude américaine [144] pensent qu'ils sont équipés pour évaluer l'information délivrée par les visiteurs médicaux de manière indépendante, et déclarent qu'ils sont capables de gérer ces relations de manière à ce que leurs propres prescriptions ne soient pas défavorablement influencées.
Allant encore plus loin l'étude canadienne montre que plus un médecin en formation a reçu d'argent et d'articles promotionnels, plus il aura de chances de croire que les entretiens avec des représentants n'affecteront pas ses habitudes [141].

Toutefois, lorsque la question est posée de manière indirecte, les médecins reconnaissent l'influence des visiteurs médicaux. Dans sa thèse de doctorat de médecine en 2010 [60], Anaïs MAUVAIS proposait à 101 médecins une liste de 10 nouvelles spécialités, et leur demandait « *Quel support ou quelle personne a selon vous le plus influencé votre choix de prescrire les médicaments suivants ?* ». Une liste de source d'information leur était proposée, et les médecins pouvaient cocher jusqu'à 2 cases. La source d'influence la plus souvent citée était alors la visite médicale (398 citations), devant l'avis des confrères spécialistes (302 citations).
A l'aide d'interviews semi-structurées, des auteurs britanniques sont arrivés à la conclusion que la visite médicale était la principale raison de prescrire un nouveau médicament, avant même l'échec d'une thérapie en cours ou les profils d'effets indésirables [45].

Dans son rapport sur la loi sur la transparence de l'information médicale, le Sénat français résumait

ces éléments : « *les médecins* (français) *estiment qu'ils sont capables d'exercer leur esprit critique à l'égard de la visite médicale et faire la part des choses entre publicité et information scientifiquement étayée. Les faits démontrent le contraire : la visite médicale a un impact sur les prescriptions au profit des médicaments nouvellement commercialisés, au détriment de thérapies anciennes dont l'efficacité est pourtant équivalente et les prix souvent inférieurs mais surtout dont les effets secondaires sont connus* » [(91)].

VI.4 Ambiguïtés :

Un élément très intéressant ressort des études sur l'influence ressentie de la visite médicale ressentie par les médecins. Si ceux-ci ne considèrent pas être influençable, ils estiment en revanche que leurs confrères le sont...
Dans l'étude américaine de 2001 [(146)], si 61% pensent donc que les contacts avec l'industrie n'influence pas leur propres prescriptions, seulement 16% pensent également que les prescriptions de leurs collègues ne sont également pas affectées.
Cette opinion est également retrouvée dans l'étude allemande de 2010 [(140)] puisque si seulement 6% des médecins interrogés considèrent être souvent ou toujours influencés par la visite médicale, ils estiment que 21% de leurs collègues le sont.

Seconde ambiguïté, si les médecins n'ont pas une très haute opinion de la visite médicale, elle reste une des principales sources d'information, notamment en ce qui concerne les nouveautés. Pour les auteurs d'une revue de la littérature effectuée pour l'OMS [(107)], l'honorabilité d'une source ne reflète pas donc sa fréquence d'utilisation.
Ainsi, une étude irlandaise de 2001 [(147)] démontrait que les sources d'information notées comme étant les plus importantes en théorie (articles presse médicale, revue indépendante - Drugs and Therapeutics Bulletin -) n'étaient pas celles utilisées en pratique (à savoir la visite médicale), surtout chez les généralistes (par rapport aux spécialistes).

Des auteurs américains [(148)] ont interrogé des médecins à propos de l'influence que pouvaient avoir la publicité et la visite médicale sur leurs habitudes de prescription. Pour une majorité d'entre eux, cela n'avait qu'une importance minime, et ils estimaient que les sources universitaires étaient beaucoup plus importantes.
Ils les ont ensuite interrogés sur leurs connaissances au sujet de vasodilatateurs et d'antalgiques. Ils se sont alors rendu compte que les connaissances de ces médecins étaient conformes aux messages diffusés par la publicité de l'industrie pharmaceutique et non aux connaissances universitaires.
Leur conclusion était que les médecins dont les connaissances sont celles véhiculées par la publicité sont généralement inconscients d'être très influencés par des sources non scientifiques.

VI.5 La dissonance cognitive :

Comment expliquer ces contradictions entre, avoir recours à des sources d'information que l'on pense biaisées et peu crédibles, ne pas se sentir influencé même lorsque la preuve est apportée que ces informations ne sont pas sans conséquences, et même estimer que si l'on est pas influençable, les confrères, eux, le sont ?

Pour répondre à cette question, des auteurs américains se sont servi du concept de dissonance cognitive élaborée par Leon Festinger [(149)].

Cet auteur, après avoir infiltré un culte qui prédisait qu'un déluge allait détruire la Terre, a analysé les réactions des membres de ce groupe après que cette prophétie ne se soit pas réalisée

(*Festinger L. A Theory of Cognitive Dissonance. Stanford, CA: Stanford University Press; 1957,* cité par référence 149). Il a découvert que plus les membres étaient convaincus par la véracité de la prophétie, plus ils réinterprétaient les preuves pour réaffirmer leurs croyances. En se basant sur cette observation et sur des expériences ultérieures, Festinger a alors établi un postulat affirmant que les gens ont besoin que leurs croyances, ou cognitions, soient cohérentes entre elles. Lorsque les cognitions sont dissonantes, ils ne sont pas à l'aise et essayent de réduire cette dissonance. Plus la dissonance sera grande, plus l'effort pour l'atténuer sera important. La dissonance est plus forte lorsqu'elle se rapporte à l'image de soi.

Partant de ce postulat, les auteurs ont organisé des focus group sur ce sujet. Les médecins réunis comprenaient le concept de conflit d'intérêt et l'appliquaient à leurs relations avec les visiteurs médicaux. Néanmoins, ils maintiennent une opinion favorable de leurs relations avec ces derniers. Face à ces attitudes contradictoires, les médecins se retrouvent donc en position de dissonance cognitive. Pour résoudre cette dissonance, ils utilisent des dénis et de rationalisations.
Pour éviter de penser à ce conflit d'intérêt, ils réfutent ainsi le fait que leurs relations avec l'industrie puissent influencer leurs prescriptions, ne se sentent pas responsables de ce problème, énumèrent des techniques pour rester impartiaux, et raisonnent en se disant que la visite médicale est éducative et au bénéfice des patients.

Les auteurs concluent donc en disant que les médecins ressentent cette dissonance lorsqu'ils rencontrent les visiteurs médicaux, puisqu'ils savent que le but de ces derniers est d'influencer leurs prescriptions et que ces relations peuvent compromettre leur exercice médical. Et parce que cette relation est susceptible de saper leur identité morale en tant que praticiens altruistes, ils gèrent cette dissonance par divers moyens.

VI.6 Conclusion :

Malgré son manque de crédibilité scientifique reconnue par les médecins, la visite médicale recueille largement leurs faveurs.

S'ils se disent conscients de sa finalité commerciale, les médecins se sentent suffisamment armés pour que leur jugement reste impartial. Dans le même temps, beaucoup estiment que si eux ne sont pas influencés, leurs confrères le sont plus probablement.

Devant ces ambiguïtés, les médecins réagissent par une sorte de dénégation. Y-a-t'il une part de mauvaise conscience dans ce comportement ?
C'est en tout cas l'hypothèse de la dissonance cognitive qui semble parfaitement adaptée à cette problématique

VII. Conclusion :

La prescription médicale est un acte complexe, qui fait intervenir des déterminants inconscients dont l'influence est, pour la plupart d'entre eux, sujette à discussion, tant sur son existence que sur le sens où elle s'exercerait.

Cette prescription va également, et peut être même essentiellement, dépendre des connaissances scientifiques du médecin. Du fait d'évolutions constantes, ces connaissances doivent être actualisées régulièrement. A cette fin, les médecins dispose de multiples sources d'information.

Une des sources les plus importantes en termes de production et de diffusion d'informations médicales est l'industrie pharmaceutique. Mais cette source n'est pas neutre. Son cœur de métier étant la production de médicaments, il existe un risque que ses informations à destination des médecins ne soient biaisées par des objectifs commerciaux. Malgré ce risque, les laboratoires disposent d'un réseau unique de diffusion de l'information, représenté en premier lieu par la visite médicale, face auquel les pouvoirs publics et les organismes sans but commercial ont un poids négligeable.

Les études confirment que ce risque de biais commercial de l'information est bien réel. Ainsi, il est prouvé que les messages publicitaires des laboratoires peuvent être présentés de manière partiale. Cette partialité se retrouve tant sur la forme des messages (par des omissions qui semblent bien ciblées, comme en France « l'oubli » du niveau d'amélioration du service médical rendu), que sur le fond (sélection des études dont les résultats vont dans le même sens que les objectifs commerciaux des firmes).
De plus, l'industrie est fortement présente au sein des vecteurs d'informations qui n'ont pas pour vocation première de réaliser la promotion de produits pharmaceutiques. C'est l'exemple de la FMC, où, là encore, l'information délivrée est susceptible d'être influencée par les intérêts des firmes.

Quant aux conséquences de ces messages, si rien n'a été étudié en termes d'impact sur la santé des patients, leur influence sur les prescriptions des médecins est difficilement niable, et aucune donnée ne va dans le sens d'une amélioration de la qualité des soins délivrés.

Pourtant, les médecins, quoique conscient de l'ambiguïté de l'information en provenance de l'industrie pharmaceutique, ne semblent pas remettre en question les liens qui les unissent aux laboratoires.

Seconde Partie
Etude

I. Objectifs de l'étude :

L'industrie pharmaceutique ne lésine pas sur les moyens promotionnels en direction des médecins. D'après les études menées sur ce sujet, cette publicité, essentiellement sous forme de visite médicale, n'est pas sans influence sur les prescriptions.
De plus, la qualité de l'information en direction des médecins est loin d'être au rendez-vous, essentiellement en ce qui concerne la forme des messages, mais également le fond. Ainsi, certaines informations sont présentées de manière à ce qu'elles soient conformes aux objectifs commerciaux des industriels du médicament, en occultant ce qui pourrait nuire à ces objectifs.

En reliant ces deux données, l'hypothèse peut être émise que les actions marketing de l'industrie pharmaceutique à destination des médecins vont entraîner des habitudes de prescription reflétant les intérêts des firmes au détriment des intérêts des patients ou des organismes de protection sociale. En d'autres termes, plus un médecin sera ouvert à l'information en provenance des laboratoires, plus ses prescriptions porteront la trace d'objectifs commerciaux pouvant être en opposition avec diverses recommandations de bonne pratique.

Cette hypothèse pourrait se voir reprocher le fait que la grande majorité des études à propos de l'influence de l'industrie pharmaceutique sur les prescriptions des médecins ont été réalisées à l'étranger. Chaque pays ayant ses propres spécificités, tant sur le plan de la formation des médecins (notamment sur l'apprentissage d'une lecture critique des informations qui leur sont apportées) que sur les relations qui lient les médecins aux industriels du médicament, peut-être est-il difficile d'importer ces conclusions en France ? Les médecins Français seraient-ils plus clairvoyants que leurs confrères de l'étranger pour distinguer l'information scientifique fiable de la publicité ? Seraient-ils moins influençables vis-à-vis des actions promotionnelles de l'industrie pharmaceutique ? Le contenu des informations délivrées par le marketing pharmaceutique serait-il si différent en France au point qu'il serait susceptible d'améliorer les habitudes de prescription des médecins ?

Cette étude va s'attacher à en savoir un peu plus sur cette problématique dont les conséquences sont potentiellement importantes tant sur le plan sanitaire que financier.
Pour ce faire, une étude transversale a été réalisée, par questionnaire soumis à des médecins et extraction de données de prescription des fichiers de l'Assurance Maladie.

Dans un premier temps, un questionnaire a été élaboré afin de connaître les caractéristiques, les habitudes de formation, et l'ouverture des médecins vis-à-vis de l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique. Puis des marqueurs de prescription ont été définis, à la fois "quantitatifs" (coûts et volumes de prescription) et "qualitatifs" (analyse de la manière dont certaines classes pharmacologiques ou molécules sont prescrites) reflétant indirectement des habitudes de prescriptions plus conformes à des intérêts commerciaux qu'à des pratiques raisonnées. Ces marqueurs de prescription ont été obtenus par extraction de données des fichiers de l'Assurance Maladie.
Le questionnaire a ensuite été soumis à des médecins tirés au sort, qui ont été groupés en fonction de leur disponibilité par rapport à la promotion de l'industrie pharmaceutique.

Enfin, pour chacun des groupes de médecins, la moyenne de ces marqueurs a été calculée, et la comparaison des résultats entre les groupes doit permettre de dire s'il existe un parallèle entre exposition à la promotion de l'industrie pharmaceutique, et prescriptions traduisant une influence des firmes au détriment des intérêts des patients et des organismes de protection sociale.

En cas de validation de l'hypothèse principale, il sera regardé si les médecins concernés sont conscients de cette influence et de ses conséquences.

II. Matériels et méthode :

II.1 Choix de la méthode :

Pour atteindre ses objectifs cette étude devait :

- mesurer des comportements (être ou non réceptif aux messages de l'industrie pharmaceutique et avoir ou non des habitudes de prescription qui traduisent une intégration des messages promotionnels des laboratoires)
- mesurer des opinions (la crédibilité et l'influence ressenties de ces messages)
- mesurer les caractéristiques d'une population (les médecins interrogés) afin de les classer et de rechercher des facteurs confondants.

II.2 Élaboration du questionnaire :

Le questionnaire devait répondre à deux impératifs : tout d'abord classer les médecins en fonction de leur « ouverture » aux messages véhiculés par les laboratoires pharmaceutiques, et d'autre part rechercher des facteurs confondants (tant sur le plan des caractéristiques des médecins que sur le plan de leurs sources d'information professionnelles) qui pourraient fausser les résultats obtenus.

D'un point de vue pratique, ce questionnaire devait être à la fois le plus exhaustif possible afin de recueillir un maximum de renseignements, et à la fois suffisamment court pour obtenir un taux de participation le plus élevé possible. Le risque avec un questionnaire trop long est que les personnes interrogées n'aillent pas jusqu'au bout ou qu'elles refusent tout simplement d'y répondre.
En accord avec le choix d'une méthode quantitative, les questions posées étaient fermées, en-dehors de celles où une quantification était demandée (nombre de visiteurs médicaux reçus, âge, année d'installation...).

Ce questionnaire comprenait trois axes.

II.2.1 Habitudes de formation et sources d'informations des médecins :

Les premiers renseignements à recueillir concernaient les habitudes de formation et les sources d'informations des médecins, à la fois en sélectionnant celles qui ressortaient de l'analyse de la littérature (cf. Première Partie), et à la fois en ajoutant celles qui semblaient pouvoir modifier les habitudes de prescription.

Les questions de cette partie portaient sur:

- la fréquence de participation à des groupes de pairs
- la fréquence de participation à des groupes qualités
- le nombre de capacités, de diplômes universitaires (DU), ou de diplômes inter-universitaires (DIU) que possèdent les médecins
- l'utilisation ou non d'un Logiciel d'Aide à la Prescription
- la fréquence d'utilisation d'Internet dans le cadre de la recherche d'informations médicales
- la fréquence de recours à des conseils de confrères généralistes ou spécialistes
- le nombre de titres de la presse médicale gratuite régulièrement lus
- le nombre de titres de la presse médicale payante régulièrement lus

Ces deux catégories de la presse médicale sont volontairement distinguées pour prendre en compte

la problématique de l'indépendance éditoriale des titres dont les finances reposent sur les achats d'espaces publicitaire par les industries du médicament. Les finances d'un titre gratuit étant plus dépendantes des laboratoires pharmaceutiques que celles d'une publication payante, l'indépendance des contenus peut être sujette à discussion.
Dans la réalité, les choses ne sont pas si tranchées, car le coût des abonnements à certains titres payants est parfois pris en charge par des tiers (industriels ou institutions), et les médecins reçoivent au final les revues gratuitement.

- la fréquence participation à des FMC

Pour ces trois derniers points (presse gratuite/ payante, et FMC), une cotation de la crédibilité allant de 0 à 5 était demandée aux médecins, avec 0 = aucune crédibilité, et 5 = confiance totale. Ce degrés de crédibilité n'a pas été analysé par la suite, mais servait à "entraîner" les médecins à répondre à cette question très subjective pour les items concernant l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique.

Les questions relatives aux habitudes de formation et aux sources d'informations peuvent paraître à la fois nombreuses (puisque ce n'est pas le sujet principal de cette étude), et à la fois incomplètes (n'y figure par exemple aucune référence au Vidal®).
Outre le fait de rechercher des facteurs confondants, cette série de question avait également pour but de ne pas focaliser l'attention des médecins interrogés sur leurs relations avec les laboratoires pharmaceutiques.

II.2.2 Information délivrée par l'industrie pharmaceutique :

La suite du questionnaire concernait la disponibilité des médecins interrogés vis-à-vis des messages dispensés par l'industrie pharmaceutique.
Les médecins ont été interrogés sur les contacts "volontaires" et "conscients", à savoir la fréquence à laquelle ils recevaient des visiteurs médicaux, ainsi que la fréquence de participation à des repas et des congrès financés par l'industrie pharmaceutique. Ont été exclus de fait les contacts "involontaires" ou "inconscients" que pourraient être notamment les publicités des revues médicales, dont la quantification ne semble pas possible dans ce type d'étude, ou bien encore les FMC dont l'indépendance vis-à-vis des objectifs commerciaux des firmes n'est pas toujours assurée.
En complément de ces trois points, trois questions ont été posées aux médecins, leur demandant de donner, de manière tout à fait subjective, leur opinion sur l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique.

Ces questions portaient sur:

- la crédibilité que les médecins accordent à l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique, cotée de 0 = aucune crédibilité, à 5 = confiance totale (est retrouvé ici "l'exercice" décrit plus haut qui demandait aux médecins d'estimer la confiance qu'ils accordent à la presse médicale et aux FMC, mais cette fois, les réponses sont prises en compte et analysées)
- le sentiment d'être ou non influencé par cette information (avec également une cotation de 0 = aucune influence, à 5 = complètement influencé).
- et enfin, s'ils avaient le sentiment d'être influencés (même de manière minime, soit pour un score au minimum de 1 à la question précédente), il leur était demandé s'ils estimaient que cette influence s'exerçait dans le sens des recommandations de bonnes pratiques

II.2.3 Autres caractéristiques des médecins :

Pour finir, des infirmations ont été recueillies au sujet de données qui, toujours d'après la littérature, pouvaient être à l'origine d'une variabilité de prescription entre médecins.

Ils ont été interrogés sur les points suivants:

- âge
- sexe
- année d'installation
- le type d'exercice (en groupe ou isolé)
- la participation à une activité médicale en-dehors du cabinet libéral (salarié d'hôpital, d'institution,...)
- le temps de consultation moyen
- le nombre de patients vus quotidiennement
- le nombre de demi-journées hebdomadaires dévolues à l'activité médicale (libérale ou autre)
- la participation à la filière universitaire de médecine générale

Deux autres renseignements ont été ajoutés à posteriori et n'ont pas été demandés oralement, à savoir la zone géographique d'exercice et le secteur de convention, ceci dans un but de simplification du questionnaire.

Une fois établi, ce questionnaire a été testé par un focus group des sept généralistes participant au Service Universitaire de Médecine Générale Ambulatoire (SUMGA) de Lanmeur. Cela a permis d'une part de voir si le questionnaire était « adapté au terrain », et d'autre part de modifier certaines formulations qui pouvaient paraître ambiguës.
Le temps nécessaire pour le compléter a été en moyenne de cinq minutes, ce qui correspondait à la nécessité évoquée plus haut d'une durée suffisamment courte de recueil des données.

Le questionnaire ainsi finalisé est reproduit en annexe (annexe 4).

II.3 Choix des critères analysés :

Il ne semble pas exister de score validé pour juger de la qualité globale des prescriptions d'un médecin. Cela peut se comprendre, puisque chaque situation est unique tant au niveau du patient (ses plaintes, son histoire, ses représentations, son environnement,...), que de la maladie (sa gravité, son retentissement,...), que du médecin (ses connaissances, ses relations avec le patient, sa propre histoire). Il ne peut dès lors y avoir de réponse unique et indiscutable à un problème aux composantes multiples. Une moyenne globale n'aurait au final pas de sens.

Néanmoins, d'une manière générale, certaines pratiques peuvent ne pas être justifiées, et même avoir des conséquences négatives sur la santé des patients (iatrogénie), sur la santé publique (émergence de bactéries résistantes), ou sur les finances des organismes de sécurité sociale. Ce dernier point n'est pas un problème uniquement comptable, puisque l'importance et la chronicité des déficits de ces organismes mettent en péril l'existence même d'un modèle de prise en charge des soins basé sur la solidarité nationale et en bout de course la garantie d'un accès aux soins pour tous.

Certes, dans des situations particulières, des décisions de prescriptions en dehors des recommandations pourront toujours être prises de manière tout à fait cohérentes et scientifiquement

justifiées. Mais lorsque ces prescriptions hors recommandations sont plus fréquentes chez un médecin que chez ses confrères, cela pose le problème de savoir ce qui incite le médecin à ne pas prescrire de manière rationnelle.
La terminologie « rationnelle » est ici prise dans le sens d'une décision non pas aberrante, mais qui ne prendrait en compte qu'un nombre limité de paramètres, n'effectuant pas un choix optimal. On pourrait prendre l'exemple d'un choix de molécule antihypertensive, dont le seul paramètre pris en compte serait la baisse de tension, mais sans se préoccuper ni des bénéfices en terme de morbi-mortalité, ni de la fréquence de survenue d'effets indésirables par rapport à d'autres traitements voisins, ni du coût de ce traitement.

L'hypothèse formulée ici, est que les médecins influencés par les discours promotionnels des laboratoires pharmaceutiques pourraient avoir des habitudes de prescription reflétant plus les intérêts des firmes que ceux des patients ou des organismes de protection sociale.

Afin d'explorer cette hypothèse, il a fallu déterminer sur quels critères de prescriptions les médecins seraient comparés.
Ce choix a été réalisé selon plusieurs axes. Il fallait tout d'abord que ces prescriptions puissent avoir des conséquences non négligeables en terme sanitaire pour que cela justifie de s'y intéresser (coûts, conséquences directes sur la santé des patients,...).
D'autre part, il fallait que les données orientant les médecins dans leurs choix thérapeutique et expliquant les avantages et inconvénients des différentes possibilités soient facilement accessibles à des praticiens de terrain. Il n'était par exemple pas question d'utiliser un critère dont la pertinence ne serait basée que sur un unique article rédigé en anglais et accessible exclusivement sur abonnement. En revanche, les recommandations largement diffusées d'organismes reconnus en France comme par exemple l'HAS ou l'AFSSAPS et facilement accessibles ont été privilégiées.

Enfin, ce choix a été guidé par notre expérience de terrain où, écoutant les discours des visiteurs médicaux, il nous semblait que leurs messages étaient plus orientés vers une proposition d'utilisation prioritaire et exclusive de leurs spécialités que d'une réflexion sur la juste place que pourraient occuper ces dernières au sein de l'arsenal thérapeutique du médecin.

Trois problématiques ont été finalement sélectionnées, illustrées chacune par un ou plusieurs critères de prescription, avec au total un choix de six critères:

- le coût des prescriptions en regardant :
  - ➔ les montants des médicaments remboursés par prescripteur
  - ➔ les prescriptions de molécules qui, à bénéfice quasi égal pour le patient, ont un coût très différent: les IEC et les sartans

- la iatrogénie en regardant
  - ➔ la poly-médication en regardant le nombre de spécialités prescrites par ordonnance
  - ➔ la prescription d'une molécule nouvelle qui après une période de commercialisation a été retirée du marché pour des effets indésirables graves: la *pioglitazone*
  - ➔ la prescription d'une nouvelle famille de molécules commercialisées malgré des doutes quant à leur place dans l'arsenal thérapeutique d'un médecin généraliste et quant à leur balance bénéfice-risque: les gliptines

- la santé publique avec l'analyse de la place occupée par la prescription de certains antibiotiques qui, s'ils sont efficaces, n'en favorisent pas moins en comparaison avec d'autres antibiotiques dont les indications sont proches, l'émergence de résistances bactériennes: les spécialités à base de *lévofloxacine* (Tavanic®), de *moxifloxacine*

(Izilox®), et de *télithromycine* (Ketek®).

Chaque fois que les prescriptions d'une molécule ou d'une famille thérapeutique seront analysées (soit pour quatre des six critères), elles seront rapportées aux prescriptions globales de sa famille thérapeutique, afin de comparer des rapports et non des volumes de prescriptions bruts.

Particularité de l'analyse des prescriptions de pioglitazone :

La famille des glitazones a fait son apparition sur le marché français au début des années 2000 et deux molécules obtiennent une AMM en France, la *rosiglitazone* et la *pioglitazone*. Le 23 septembre 2010, la *rosiglitazone* est retirée du marché en raison d'une augmentation du risque cardiovasculaire. Le 19 avril 2011, une lettre du directeur de l'AFSSAPS aux médecins leur recommande la plus grande prudence lors de la prescription de la *pioglitazone*, et le 9 juin 2011, son AMM est retirée.
Il sera intéressant d'analyser les prescriptions des médecins concernant la *pioglitazone* durant 3 périodes: avant le 23 septembre 2010, puis entre le 23 septembre 2010 et le 19 avril 2011, et enfin entre le 19 avril et le 9 juin 2011.

Les 6 requêtes seront les suivantes:

- <u>Première requête:</u>

« Moyenne, pour chaque groupe de médecins, du coût total des prescriptions en euros sur l'année 2009, rapporté au nombre de consultations ou visites (actes C et V) qui se sont terminées par une prescription médicamenteuse ».

Les coûts des prescriptions correspondent aux sommes supportées par l'Assurance Maladie et non aux prix des médicaments en pharmacie (seule la partie remboursée est prise en compte).

Analyses effectuées sur la période du 01/01/2009 au 31/12/2009.

- <u>Seconde requête:</u>

« Rapport moyen, pour chaque groupe de médecins, du nombre de prescriptions de sartans, sur le nombre de prescriptions d'IEC ».

Analyses effectuées sur la période du 01/01/2009 au 31/12/2009.

Les codes ATC (codes Anatomiques, Thérapeutiques et Chimiques – classement des médicaments contrôlé par l'OMS) utilisés ont été :

- ATC C09C et ATC C09D pour les sartans
- ATC C09A et ATC C09B pour les IEC

- <u>Troisième requête:</u>

« Rapport moyen, pour chaque groupe de médecins, du nombre d'ATC prescrit sur le nombre d'ordonnances rédigées sur un an »

Précisions :

- données analysées sur la période du 01/06/2009 au 30/05/2010
- 1 ordonnance = 1 consultation qui s'est terminée par la rédaction d'une ou plusieurs ordonnances, par patient et par jour (2 ordonnances différentes rédigées le même jour à un même patient, que ce soit lors de la même consultation ou lors de 2 consultations différentes, ne compteront que pour 1)
- il s'agit de prescriptions et non de délivrances : si une ordonnance est renouvelable, chaque ATC ne comptera que pour 1, quel que soit le nombre délivrances permises par cette ordonnance.

➢ Quatrième requête:

« Rapport moyen, pour chaque groupe de médecins, du nombre de prescriptions de *pioglitazone* rapporté au volume de prescriptions des anti-diabétiques oraux (ADO), pour chacune des 3 périodes définies plus haut (la durée de la première période a été choisie pour être équivalente à la seconde) »

Les codes ATC utilisés ont été :

- ATC A10BG pour les glitazones
- ATC A10B pour les anti-diabétiques oraux

➢ Cinquième requête:

« Rapport moyen, pour chaque groupe de médecins, du nombre de prescriptions de gliptines rapporté au volume de prescriptions des ADO. »

Analyses effectuées sur la période du 01/01/2009 au 31/12/2009

Les codes ATC utilisés ont été :

- ATC A10BH pour les gliptines
- ATC A10B pour les anti-diabétiques oraux

➢ Sixième requête:

« Rapport moyen, pour chaque groupe de médecins, du nombre de prescriptions des spécialités Tavanic®+ Izilox®+ Ketek®, sur le nombre de prescriptions d'antibiotiques. »

Analyses effectuées sur la période du 01/01/2009 au 31/12/2009.

Les codes ATC utilisés ont été :

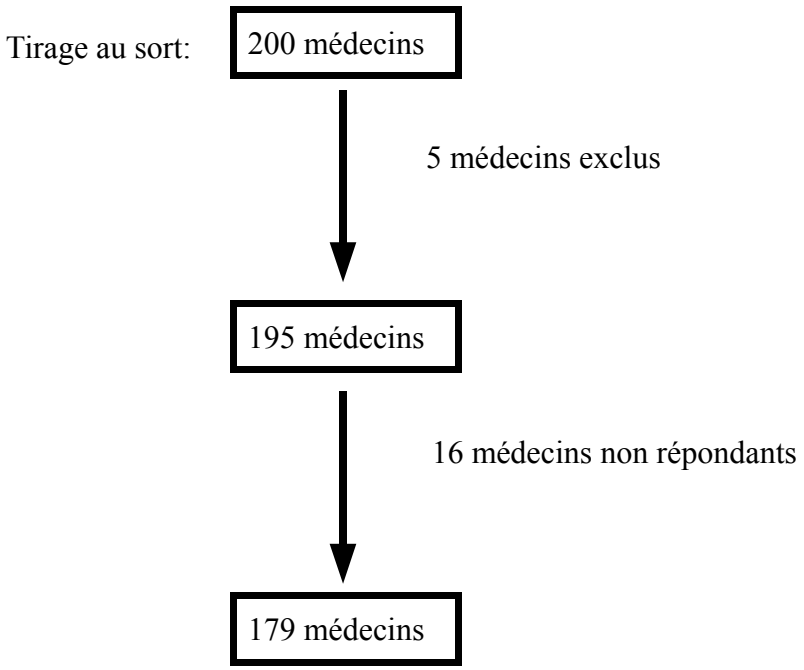
- ATC J01MA12 pour le Tavanic®
- ATC J01MA14 pour l'Izilox®
- ATC J01FA15 pour le Ketek®
- ATC J01pour les antibiotiques

II.4 Recueil et traitement des données :

II.4.1 Population étudiée et médecins interrogés :

La sélection s'est faite sur la population des médecins généralistes de la Région Bretagne. Les médecins sélectionnés l'ont été par la méthode d'échantillonnage aléatoire, par tirage au sort de 200 médecins, avec comme seule condition qu'ils aient été en activité entre le 01/01/2008 et le 31/12/2009, et qu'ils soient en activité le jour de la sélection qui a eu lieu en janvier 2010. La date de départ (janvier 2008) a été initialement choisie pour permettre l'analyse de la prescription d'une molécule qui, faute de données suffisantes, n'a pu être menée à bien.
Le tirage au sort a été effectué par la Caisse Régionale d'Assurance Maladie (CRAM) de Rennes avec le logiciel SPSS (Fonction "Sélectionner des observations" -> Par échantillonnage aléatoire"), sur une base de données contenant au total 2950 médecins.

Sur les 200 médecins tirés au sort, 5 travaillaient uniquement pour SOS-Médecins, et ont été exclus car, ne pouvant être médecins traitants, l'étude de leurs prescriptions n'offrait pas d'intérêt pour les critères d'analyse choisis (sauf peut-être pour les prescriptions d'antibiotiques).
Sur les 195 médecins contactés, 179 ont accepté de répondre au questionnaire (soit un taux de réponse de 91,79%). Sur ces 179 médecins, 159 ont directement répondu par téléphone, 18 ont souhaité que le questionnaire leur soit adressé par courrier, 1 a souhaité que le questionnaire lui soit adressé par courriel, et 1 a été interrogé lors d'un entretien en tête-à-tête.
Parmi les 16 médecins n'ayant pas répondu au questionnaire : 6 ont refusé de répondre, 1 avait accepté mais n'a pas donné suite, 4 n'ont pu être joints (les numéros téléphoniques transmis par la CRAM ne correspondaient à rien, et une recherche sur les Pages Jaunes de Bretagne n'a rien donné), 4 étaient partis à la retraite, et 1 était décédé.



II.4.2 Recueil des données auprès des médecins :

Les médecins ont été interrogés par entretien téléphonique.
Cette méthode est certes très chronophage pour l'investigateur, mais par rapport à l'envoi de questionnaires par courrier, elle permet de toucher des médecins qui n'auraient peut-être pas pris le temps de remplir un formulaire et de le retourner. Cela permet aussi de lever d'éventuelles ambiguïtés dans les questions qui n'auraient pas été mises à jour lors du focus group.
Le questionnaire via Internet n'a pas été retenu pour deux raisons : tout d'abord la crainte que certains médecins n'utilisent pas ou peu l'outil informatique (ce qui a été confirmé lors des entretiens), et d'autre part que les listings des adresses électroniques des médecins ne soient pas suffisamment fiables. Ces deux facteurs auraient pu créer un « angle mort » dans la population des médecins tirés au sort.
Les premiers médecins ont été contactés en mai 2010, et les derniers en septembre 2010 (le dernier questionnaire n'ayant été complété qu'en février 2011 car il était rare de pouvoir remplir un questionnaire dès le premier contact avec le médecin).

Lors du contact téléphonique, nous nous présentions comme « médecin remplaçant effectuant un travail de thèse ». Cette « confraternité » a permis d'obtenir des réponses de la part de médecins qui, selon leurs dires, ne « répondent pas habituellement aux enquêtes ». La phrase d'introduction au questionnaire était la suivante : « je réalise une thèse concernant les habitudes de formation et d'information des médecins généralistes, en recherchant un éventuel impact de l'industrie pharmaceutique ».

Cette question était volontairement large afin que l'attention des médecins ne se focalise pas sur leurs rapports avec l'industrie pharmaceutique. Le but étant d'éviter que, de manière plus ou moins consciente, les médecins sous-estiment (par crainte d'être considéré comme influencés par les laboratoires?) ou surestiment (par crainte de passer pour un médecin qui ne se tiendrait pas assez informé des nouveautés?) les contacts avec les laboratoires. Dans le même ordre d'idée, le questionnaire débutait par de nombreux items qui n'étaient intéressants qu'indirectement en tant que facteurs confondants éventuels, mais permettaient également de ne pas centrer le propos sur les laboratoires.

La zone géographique du lieu d'exercice n'a pas été demandée directement aux médecins. Elle a été définie à posteriori en se rapportant au classement des communes par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) paru en octobre 2011 (« catégorie de la commune dans le Zonage en Aires Urbaines - ZAU - 2010 »), basé sur le recensement de 2006, qui distingue (cf. annexe 5):

- les communes appartenant à un grand pôle (code ZAU 111)
- les communes appartenant à la couronne d'un grand pôle (code ZAU 112)
- les communes multipolarisées des grandes aires urbaines (code ZAU 120)
- les communes appartenant à un moyen pôle (code ZAU 211)
- les communes appartenant à la couronne d'un moyen pôle (code ZAU 212)
- les communes appartenant à un petit pôle (code ZAU 221)
- les communes appartenant à la couronne d'un petit pôle (code ZAU 222)
- les autres communes multipolarisées (code ZAU 300)
- les communes isolées hors influence des pôles (code ZAU 400)

Il en a été de même pour les secteurs de convention des médecins : cette information a été ajoutée après que les médecins aient été contactés, en se basant sur les fichiers de la CRAM de Bretagne. On distingue :

- les médecins conventionnés par la Sécurité Sociale (secteur 1)

- les médecins conventionnés avec honoraires libres (secteur 2)
- les médecins non conventionnés (secteur 3)

Un masque de saisie a été créé grâce au logiciel EpiData, et les données recueillies ont été intégrées dans ce logiciel en vue de leur analyse. Une copie du masque de saisie se trouve en annexe 6.

II.4.3 Classement des médecins généralistes en fonction de leur « exposition » aux messages promotionnels des laboratoires pharmaceutiques :

Les médecins ont été classés en fonction de la fréquence à laquelle ils recevaient des visiteurs médicaux.
Dans le but d'harmoniser les données, la fréquence de réception des visiteurs médicaux a été rapportée à la demi-journée d'activité professionnelle, que celle-ci soit libérale ou non. Il semblait intéressant de tenir compte du temps de travail puisqu'un médecin recevant par exemple deux visiteurs médicaux par semaine mais ne travaillant que deux jours par semaine, est « exposé » proportionnellement à plus d'information en provenance de l'industrie pharmaceutique qu'un de ses confrères qui recevrait également deux visiteurs médicaux mais travaillerait cinq jours par semaine.

Pour obtenir cette fréquence, le nombre de visiteurs médicaux reçus par semaine a été divisé par le nombre de demi-journées ouvrées hebdomadaires déclaré par le médecin lors des entretiens.
Lorsque le nombre de visiteurs médicaux reçu était donné au mois, il était rapporté à la semaine en le divisant par 4 avant de rapporter ce chiffre à la demi-journée.
Lorsque le nombre de visiteurs médicaux reçu était donné à l'année, il était rapporté à la semaine en le divisant par 52, avant de le rapporter à la demi-journée.

II.4.4 Transmission des données à la CRAM et analyse des prescriptions des médecins :

Une des conditions édictée par la CRAM pour participer à cette étude était que les données soient anonymisées.
Pour respecter cette condition, les médecins interrogés ont été placés dans des groupes ayant des résultats homogènes.

Les résultats obtenus allaient de 0 visiteurs médicaux reçus par médecin et par demi-journée ouvrée, à 2 visiteurs médicaux reçus par médecin et par demi-journée ouvrée. Six groupes ont été ainsi construits :

- groupe 1: fréquence = 0 (« visiteurs médicaux reçus par médecin et par demi-journée ouvrée »)
- groupe 2: fréquences supérieures à 0 et inférieures ou égales à 0,19
- groupe 3: fréquences comprises entre 0,2 et 0,39
- groupe 4: fréquences comprise entre 0,4 et 0,59
- groupe 5: fréquences comprise entre 0,6 et 0,99
- groupe 6: fréquences supérieures ou égales à 1

Le groupe 5 résulte de la fusion de 2 groupes (le groupe « 0,6-0,79 » et le groupe « 0,8-0,99 »), car le nombre de médecins du groupe « 0,8-0,99 » n'étant pas suffisant pour que l'anonymat soit assurée, il a fallu le fusionner avec le groupe précédent.

Une fois les groupes constitués, leur identification était modifiée avant transmission à la CRAM: les

groupes initialement identifiés par un chiffre sont cette fois identifiés par une lettre choisie de manière arbitraire, sans que cette lettre ne soit le reflet de la progression de la fréquence (à la différence des chiffres). Le groupe 1 se sera vu par exemple attribuer la lettre D, le groupe 2 la lettre A, etc... La CRAM n'a au final pas eu accès à la correspondance entre les "groupes chiffre" et les "groupes lettre", de sorte que la caisse n'a pu savoir si les médecins se trouvant par exemple dans le groupe D reçoivent peu ou beaucoup de visiteurs médicaux.

Le travail de la CRAM a alors été de regarder les prescriptions des médecins au sein de chaque groupe. Les prescriptions ont alors été analysées pour chaque médecin sur les 6 points détaillés plus haut. Les données obtenues ont été ensuite retournées en respectant les groupes, les noms des médecins étant supprimés.

Il en a résulté un tableau comprenant 179 lignes (le nombre de médecins interrogés), chaque ligne représentant un médecin et l'analyse de ses prescriptions. Ce médecin n'était plus désigné que par la lettre du groupe auquel il appartenait mais plus par son nom. (cf. exemple en annexe 7).

Le chiffre reflétant la progression des scores était alors rendu à chaque groupe en vue de leur comparaison.

II.5 Méthodes statistiques :

II.5.1 Analyse des réponses au questionnaire :

II.5.1.1 Analyse bi-variée :

➔ Comparaisons entre les groupes

- Pour l'analyse des variables quantitatives :
  - soit les moyennes ont été comparées par l'analyse des variances (cas des variances homogènes) ;
  - soit les médianes ont été comparées par le test de Kruskal-Wallis. (cas des variances non homogènes).

  L'homogénéité des variances entre les groupes a été étudiée par le test de Bartlett.

- Pour l'analyse des variables qualitatives, les proportions ont été comparées :
  - avec le test de khi 2 (cas des variables nominales) ;
  - avec le test de Kruskal-Wallis (cas des variables ordinales à plus de 2 classes).

➔ Association entre les variables :

- L'association entre la variable quantitative « nombre de visiteurs médicaux reçus par demi-journée ouvrée » et les variables quantitatives explicatives a été estimée par le coefficient de corrélation de Pearson

- L'association entre la variable quantitative « nombre de visiteurs médicaux reçus par demi-journée ouvrée » et les variables qualitatives (lecture de revues gratuites et payantes) à 2 classes (oui/non) a été étudiée par régression logistique.

II.5.1.2 Analyse multi variée :

L'association entre le fait de recevoir des visiteurs médicaux (oui : quel que soit le nombre ; non) et

les variables statistiquement associées au nombre de visiteurs reçus a été étudiée par régression logistique.

II.5.2 Analyse des prescriptions :

Les données ont été saisies sous Excel et analysées sous SAS 9.1.

Le coût des prescriptions par année, le nombre de prescription et la moyenne de prescription par année sont présentés pour chaque groupe.

De la même façon le nombre de spécialité par ordonnance est présenté pour chaque groupe.

Une tendance a été testée en calculant le coefficient des rangs de Spearman pour la relation niveau de contact.

Les prescriptions moyennes sur une année des prescriptions par groupe sont présentées pour chacun des médicaments (sauf pour la *pioglitazone* et les anti-diabétiques oraux correspondants). De plus les rapports moyens de prescription Sartans/IEC, Tavanic®+ Izilox®+ Ketek®/antibiotiques, *pioglitazone/* anti-diabétiques oraux, gliptines/ anti-diabétiques oraux sont présentés par groupe.

Une tendance était testée en utilisant le coefficient des rangs de Spearman afin de voir s'il y avait une évolution (augmentation ou diminution) des prescriptions et des rapports de prescription, en relation avec la fréquence de visiteurs médicaux reçus.

Un $p<0,05$ était considéré comme significatif.

III. Résultats :

III.1 Analyse des réponses au questionnaire :

Pour chaque caractéristique, un lien avec la fréquence de la visite médicale est recherché (« lien VM »). Si le lien est significatif ($p<0,05$), l'association entre les variables (r) a été calculée.

Dans certains cas, les résultats des sommes des pourcentages pourront être légèrement inexacts en raison des arrondis.

III.1.1 Constitution des groupes :

Identification du groupe	Nombre de Visiteur Médical (VM) reçu par demi-journée ouvrée	Nombre de praticiens n (%)
Groupe 1	VM = 0	31 (17,3%)
Groupe 2	0 < VM < 0,2	32 (17,9%)
Groupe 3	0,2 ≤ VM < 0,4	32 (17,9%)
Groupe 4	0,4 ≤ VM < 0,6	36 (20,1%)
Groupe 5	0,6 ≤ VM < 1	19 (10,6%)
Groupe 6	VM ≥ 1	29 (16,2%)
	Ensemble :	179 (100%)

III.1.2 Caractéristiques des médecins :

	Age		Sexe n (%)	
	Moyenne	Écart-type	Hommes	Femmes
Groupe 1	52,8 ans	7,9 ans	26 (83,9%)	5 (16,1%)
Groupe 2	52,6 ans	7 ans	25 (78,1%)	7 (21,9%)
Groupe 3	52 ans	7,7 ans	23 (71,9%)	9 (28,1%)
Groupe 4	53 ans	7,5 ans	31 (86,1%)	5 (13,9%)
Groupe 5	55,6 ans	7,5 ans	15 (78,9%)	4 (21,1%)
Groupe 6	56,9 ans	7,4 ans	27 (93,1%)	2 (6,9%)
Ensemble	53,7 ans	7,6 ans	147 (82,1%)	32 (17,9%)
Lien VM (p=)	0,09		0,35	

III.1.3 Conditions d'exercice :

III.1.3.1 Année d'installation/ secteur conventionnel :

	Année installation		Secteur conventionnel n (%)		
	Moyenne	Écart-type	Secteur 1	Secteur 2	Secteur 3
Groupe 1	1989	9,5	29 (93,5%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)
Groupe 2	1989	9,6	26 (81,3%)	2 (6,3%)	4 (12,5%)
Groupe 3	1990	9,5	30 (93,8%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)
Groupe 4	1988	8,7	36 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Groupe 5	1984	8,7	19 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Groupe 6	1983	10	29 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Ensemble	1987	9,6	169 (94,4%)	4 (2,2%)	6 (3,4%)
Lien VM (*p*=)	**0,02***		0,1		

* Association entre année d'installation et fréquence de réception des visiteurs médicaux :
r = **- 0,26 (*p* = 0,02)**. En analyse multi variée, ***p* = 0,94** (cf. paragraphe III.1.5 : récapitulatif des analyses multi variées)

III.1.3.2 Type d'exercice (groupe, isolé)/ autres activités médicales hors cabinet libéral/ participation à la filière universitaire de médecine générale :

	Type d'exercice n (%)		Autres activités médicales hors cabinet libéral n (%)	Filière universitaire n (%)
	isolé	groupe		
Groupe 1	12 (38,7%)	19 (61,3%)	13 (41,9%)	6 (19,4%)
Groupe 2	20 (62,5%)	12 (37,5%)	11 (34,4%)	5 (15,6%)
Groupe 3	12 (37,5%)	20 (62,5%)	9 (28,1%)	0 (0%)
Groupe 4	14 (38,9%)	22 (61,1%)	9 (25%)	3 (8,3%)
Groupe 5	6 (31,6%)	13 (68,4%)	5 (26,3%)	1 (5,3%)
Groupe 6	15 (51,7%)	14 (48,3%)	9 (31%)	5 (17,2%)
Ensemble	79 (44,1%)	100 (55,9%)	56 (31,3%)	20 (11,2%)
Lien VM (*p*=)	0,17		0,73	0,12

III.1.3.3 Temps de consultation moyen/ nombre de patients vus par jour en moyenne/ nombre de demi-journées d'activités médicales hebdomadaires :

	Temps consultation (min)		Nombre patients		Demi-journées activités	
	Moyenne	Écart-type	Moyenne	Écart-type	Moyenne	Écart-type
Groupe 1	21,3	14,3	24,9	8,4	9,2	1,1
Groupe 2	24,8	12,1	20,8	7,9	9,3	1,5
Groupe 3	18,9	5,3	26,9	8	9,5	1
Groupe 4	16,6	2,6	26,9	8,3	9,2	1,3
Groupe 5	16,2	2,7	28,4	5,2	9,8	1,3
Groupe 6	15,5	3,1	28,7	8,9	9,4	1,3
Ensemble	19	8,9	25,9	8,4	9,3	1,3
Lien VM (*p*=)	**<0,001***		**0,002****		0,65	

*Association entre temps de consultation moyen et fréquence de réception des visiteurs médicaux : **r = - 0,29 (*p* < 0,001)**. En analyse multi variée, ***p* = 0,05** (cf. paragraphe III.1.5 : récapitulatif des analyses multi variées)

Association entre nombre de patients vus par jour en moyenne et fréquence de réception des visiteurs médicaux : **r = + 0,25 (*p* = 0,002). En analyse multi variée, ***p* = 0,58** (cf. paragraphe III.1.5 : récapitulatif des analyses multi variées)

III.1.3.4 Zone d'installation (classification par Zonage en Aires Urbaines - ZAU - 2010) :

	Zone d'installation (code ZAU) n (%)						
	111	112	120	211	221	300	400
Groupe 1	8 (25,8%)	9 (29%)	7 (22,6%)	2 (6,5%)	2 (6,5%)	2 (6,5%)	1 (3,2%)
Groupe 2	16 (50%)	7 (21,9%)	1 (3,1%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)	3 (9,4%)	0 (0%)
Groupe 3	10 (31,3%)	6 (18,8%)	3 (9,4%)	6 (18,8%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)	2 (6,3%)
Groupe 4	15 (41,7%)	9 (25%)	5 (13,9%)	2 (5,6%)	2 (5,6%)	1 (2,8%)	2 (5,6%)
Groupe 5	6 (31,6%)	3 (15,8%)	1 (5,3%)	4 (21,1%)	1 (5,3%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)
Groupe 6	11 (37,9%)	7 (24,1%)	2 (6,9%)	3 (10,3%)	1 (3,4%)	1 (3,4%)	4 (13,8%)
Ensemble	66 (36,9%)	41 (22,9%)	19 (10,6%)	21 (11,7%)	10 (5,6%)	11 (6,1%)	11 (6,1%)
Lien VM (*p*=)	0,69						

III.1.4 Habitudes de formation :

III.1.4.1 Participation à des groupes de pairs/ participation à des groupes qualité/ possession d'un DU ou d'un DIU :

	Groupes de pairs n (%)	Groupes qualité n (%)	DU/ DIU n (%)
Groupe 1	6 (19,4%)	6 (19,4%)	18 (58,1%)
Groupe 2	9 (28,1%)	5 (15,6%)	24 (75%)
Groupe 3	3 (9,4%)	7 (21,9%)	18 (56,3%)
Groupe 4	1 (2,8%)	6 (16,7%)	15 (41,7%)
Groupe 5	3 (15,8%)	6 (31,6%)	8 (42,1%)
Groupe 6	4 (13,8%)	5 (17,2%)	14 (48,3%)
Ensemble	26 (14,5%)	35 (19,6%)	97 (54,2%)
Lien VM (*p*=)	0,07	0,78	0,09

III.1.4.2 Fréquence d'utilisation d'Internet à la recherche d'informations médicales/ utilisation d'un logiciel d'aide à la prescription (LAP) :

	Utilisation Internet n (%)				LAP n (%)
	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	
Groupe 1	0 (0%)	6 (19,4%)	5 (16,1%)	20 (64,5%)	13 (41,9%)
Groupe 2	1 (3,1%)	6 (18,8%)	8 (25%)	17 (53,1%)	8 (25%)
Groupe 3	2 (6,3%)	4 (12,5%)	16 (50%)	10 (31,3%)	12 (37,5%)
Groupe 4	3 (8,3%)	3 (8,3%)	19 (52,8%)	11 (30,6%)	11 (30,6%)
Groupe 5	3 (15,8%)	4 (21,1%)	6 (31,6%)	6 (31,6%)	6 (31,6%)
Groupe 6	0 (0%)	5 (17,2%)	9 (31%)	14 (48,3%)	13 (44,8%)
Ensemble	9 (5%)	28 (15,6%)	63 (35,2%)	78 (43,6%)	63 (35,2%)
Lien VM (*p*=)	0,1				0,58

III.1.4.3 Lecture revues médicales gratuites/ abonnements revues médicales payantes :

	Revues médicales gratuites	Abonnements payants
Groupe 1	17 (54,8%)	24 (77,4%)
Groupe 2	27 (84,4%)	21 (65,6%)
Groupe 3	29 (90,6%)	15 (46,9%)
Groupe 4	28 (77,8%)	20 (55,6%)
Groupe 5	15 (78,9%)	8 (42,1%)
Groupe 6	27 (93,1%)	9 (31%)
Ensemble	143 (79,9%)	97 (54,2%)
Lien VM (*p*=)	**0,003***	**0,006****

*Association entre lecture de revues médicales gratuites et fréquence de réception des visiteurs médicaux : **r = + 0,18 (*p* = 0,003)**. En analyse multi variée, ***p* = 0,02** (cf. paragraphe III.1.5 : récapitulatif des analyses multi variées)

Association entre abonnements à des revues médicales payantes et fréquence de réception des visiteurs médicaux : **r = - 0,33 (*p* = 0,006). En analyse multi variée, ***p* = 0,52** (cf. paragraphe III.1.5 : récapitulatif des analyses multi variées)

III.1.4.4 Participation à des FMC/ demande d'avis auprès des confrères :

	FMC n (%)	Avis confrères n (%)			
		jamais	rarement	parfois	souvent
Groupe 1	26 (83,9%)	1 (3,2%)	5 (16,1%)	13 (41,9%)	12 (38,7%)
Groupe 2	27 (84,4%)	0 (0%)	2 (6,3%)	17 (53,1%)	13 (40,6%)
Groupe 3	28 (87,5%)	0 (0%)	2 (6,3%)	16 (50%)	14 (43,8%)
Groupe 4	29 (80,6%)	0 (0%)	2 (5,6%)	17 (47,2%)	17 (47,2%)
Groupe 5	16 (84,2%)	1 (5,3%)	0 (0%)	9 (47,2%)	9 (47,4%)
Groupe 6	24 (82,8%)	0 (0%)	1 (3,4%)	12 (41,4%)	15 (51,7%)
Ensemble	150 (83,8%)	2 (1,1%)	12 (6,7%)	84 (46,9%)	80 (44,7%)
Lien VM (*p*=)	1	0,63			

III.1.4.5 Information en provenance de l'industrie pharmaceutique :

III.1.4.5.1 Participation à des repas et des congrès payés par les laboratoires :

	Repas n (%)	Congrès n (%)
Groupe 1	4 (12,9%)	1 (3,2%)
Groupe 2	17 (53,1%)	9 (28,1%)
Groupe 3	23 (71,9%)	9 (28,1%)
Groupe 4	21 (58,3%)	18 (50%)
Groupe 5	19 (100%)	14 (73,7%)
Groupe 6	26 (89,7%)	15 (51,7%)
Ensemble	110 (61,5%)	66 (36,9%)
Lien VM (*p*=)	**<0,001***	**<0,001****

*Association entre participation à des repas payés par les laboratoires et fréquence de réception des visiteurs médicaux : **(*p* < 0,001). Coefficient : 1,68**

Association entre participation à des congrès payés par les laboratoires et fréquence de réception des visiteurs médicaux : **(*p* < 0,001). Coefficient : 1,46

III.1.4.5.2 Opinion au sujet des messages en provenance de l'industrie pharmaceutique :

	Crédibilité (de 0= aucune, à 5=très crédible)		Influence (de 0=aucune, à 5=très influencé)[a]		Influence dans le sens des recommandations (si influence déclarée ≠ 0) [b] n (%)
	Moyenne	Écart-type	Moyenne	Écart-type	
Groupe 1	1,1	1,1	2,2	1,9	1 (25%)
Groupe 2	1,7	1,1	1,4	1,2	10 (45,5%)
Groupe 3	2,3	1	2,1	1	19 (67,9%)
Groupe 4	1,9	1,1	2,1	1,2	15 (48,4%)
Groupe 5	2,5	1,3	2,2	1,2	12 (75%)
Groupe 6	2,4	0,8	2	1,4	12 (54,5%)
Ensemble	1,9	1,2	1,9	1,2	69 (56,1%)
Lien VM (*p*=)	**<0,001***		0,17		0,2

*Association entre participation à des repas payés par les laboratoires et fréquence de réception des visiteurs médicaux : **r = + 0,31 (*p* < 0,001)**. En analyse multi variée, ***p* < 0,01** (cf. paragraphe III.1.5 : récapitulatif des analyses multi variées)

(a) La question n'était posée qu'aux médecins ayant déclaré avoir au moins un contact avec les laboratoires pharmaceutiques, quelle qu'en soit la modalité (visite médicale, repas payé par l'industrie, congrès payé par l'industrie). Sur les 179 médecins, 26 ont déclaré n'avoir aucun contact « volontaire » avec l'industrie pharmaceutique et n'ont pas été interrogés pour cet item.
Au final, 179-26=153 médecins ont été interrogés pour cet item.

(b) La question n'était posée qu'aux médecins qui se sentaient un minimum influencés par les messages en provenance de l'industrie pharmaceutique, et qui avaient répondus à la question précédente concernant l'influence par une variable quantitative différente de zéro (« aucune influence »). Sur les 153 médecins interrogés sur l'influence, 30 avaient répondu « aucune influence » et n'ont pas été interrogés pour cet item.
Au final, seuls 153-30=123 médecins ont été interrogées pour savoir s'ils estimaient que les messages des laboratoires influençaient leurs prescriptions dans le sens des recommandations.

III.1.5 Récapitulatif des analyses multi variées :

Variables	Valeur de *p*	Relation avec la fréquence de réception des visiteurs médicaux (r =)	Analyse multi variée *p*=
Année d'installation	0,02	- 0,26	0,94
Durée d'une consultation	<0,001	- 0,29	0,05
Nombre de patients vus par jour	0,002	+ 0,25	0,58
Revues gratuites	0,003	+ 0,18	0,02
Revues payantes	0,006	- 0,33	0,52
Crédibilité des laboratoires	<0,001	+ 0,31	<0,01

III.2 Analyse des prescriptions :

III.2.1 Coût moyen d'une prescription par acte :

	Coût des prescriptions		Nombre de consultation		Coût moyen par prescription	
	moyenne	écart-type	moyenne	écart-type	moyenne	écart-type
Groupe 1	136 773 €	72 110 €	2 565	1 531	**58,4 €**	19,3 €
Groupe 2	72 726 €	67 652 €	1 477	1 319	**50,6 €**	19,5 €
Groupe 3	168 813 €	85 799 €	2 647	960	**64,5 €**	23,8 €
Groupe 4	161 283 €	83 052 €	2 706	1 080	**59,4 €**	18,3 €
Groupe 5	189 386 €	99 308 €	3 023	917	**59,7 €**	19,6 €
Groupe 6	186 473 €	86 063 €	2 774	1 187	**68,9 €**	18,6 €
r (*p*)	0,32 (<0,001)		0,25 (<0,001)		**0,19 (0,01)**	

Interprétation : plus le groupe dans lequel se situe le médecin est un groupe où la fréquence de réception des visiteurs médicaux est élevée, plus la probabilité que ses prescriptions soient plus onéreuses que celles de ses confrères est forte. Relation statistiquement significative.

III.2.2 Rapport des prescriptions des sartans sur les prescriptions d'IEC :

	Prescriptions de sartans		Prescriptions d'IEC		Rapport des prescriptions sartans/ IEC	
	moyenne	écart-type	moyenne	écart-type	moyenne	écart-type
Groupe 1	223	153	202	141	**1,39**	0,91
Groupe 2	120	109	85	84	**1,64**	0,99
Groupe 3	279	180	197	99	**1,60**	0,81
Groupe 4	276	181	179	104	**1,65**	0,84
Groupe 5	358	273	221	113	**1,69**	1,04
Groupe 6	355	204	210	114	**1,92**	1,12
r^2 (*p*)	0,33 (<0,001)		0,2 (0,01)		**0,15 (0,04)**	

Interprétation : plus le groupe dans lequel se situe le médecin est un groupe où la fréquence de réception des visiteurs médicaux est élevée, plus la probabilité que ce médecin ait un rapport de prescription sartans/ IEC plus élevé que ses confrères est forte. Relation statistiquement significative.

III.2.3 Nombre moyen de spécialités prescrites par ordonnance :

	Nombre de spécialités		Nombre d'ordonnances		Nombre de spécialités par ordonnance	
	moyenne	écart-type	moyenne	écart-type	moyenne	écart-type
Groupe 1	9 703	6 107	3 116	1 819	**3**	0,4
Groupe 2	7 071	4 281	2 385	1 402	**2,9**	0,5
Groupe 3	11 077	4 660	3 396	1 276	**3,2**	0,6
Groupe 4	10 779	4 886	3 429	1 408	**3,1**	0,5
Groupe 5	12 828	5 661	3 704	1 334	**3,4**	0,5
Groupe 6	12 192	5 567	3 450	1 566	**3,6**	0,5
r (*p*)	0,25 (0,001)		0,18 (0,02)		**0,32 (<0,001)**	

Interprétation : plus le groupe dans lequel se situe le médecin est un groupe où la fréquence de réception des visiteurs médicaux est élevée, plus la probabilité qu'il prescrive plus de molécules par ordonnance que ses confrères est forte. Relation statistiquement significative.

III.2.4 Rapport des prescriptions de *pioglitazone* sur les prescriptions d'anti-diabétiques oraux :

	Rapport des prescriptions *pioglitazone*/ ADO					
	Période 1		Période 2		Période 3	
	Moyenne	Écart-Type	Moyenne	Écart-Type	Moyenne	Écart-Type
Groupe 1	**0,02**	0,05	0,02	0,04	0,04	0,11
Groupe 2	**0,02**	0,04	0,02	0,04	0,01	0,02
Groupe 3	**0,01**	0,02	0,02	0,03	0,01	0,03
Groupe 4	**0,02**	0,03	0,03	0,05	0,01	0,03
Groupe 5	**0,03**	0,04	0,02	0,03	0,01	0,02
Groupe 6	**0,05**	0,1	0,04	0,08	0,03	0,09
r (*p*)	**0,17 (0,02)**		0,06 (**0,44**)		0,08 (**0,32**)	

Précisions concernant les moyennes de prescriptions au cours des différentes périodes :

	Prescriptions de *pioglitazone*			Prescriptions d'ADO		
	Période 1	Période 2	Période 3	Période 1	Période 2	Période 3
Moyenne	2,66	1,96	0,32	79,67	66,65	15,77
Médiane	0	0	0	76	65	15

Interprétation : dans la première période, plus le groupe dans lequel se situe le médecin est un groupe où la fréquence de réception des visiteurs médicaux est élevée, plus la probabilité que ce médecin ait un rapport de prescription *pioglitazone*/ ADO plus élevé que ses confrères est forte. Relation statistiquement significative.
Les prescriptions entre les groupes pendant la seconde et la troisième période, ainsi que les différences de prescriptions entre les périodes, ne sont pas analysable en raison d'une prescription de *pioglitazone* trop faible.

III.2.5 Rapport des prescriptions de gliptines sur les prescriptions d'anti-diabétiques oraux :

	Prescriptions de gliptines		Prescriptions d'ADO		Rapport des prescriptions gliptines/ ADO	
	moyenne	écart-type	moyenne	écart-type	moyenne	écart-type
Groupe 1	3,1	4,9	116,6	67,7	**0,03**	0,04
Groupe 2	2,2	4	57,4	52,1	**0,03**	0,05
Groupe 3	10	21,7	123	69	**0,07**	0,09
Groupe 4	6,8	7,8	119	70,6	**0,05**	0,06
Groupe 5	11,7	15,7	133,8	78,6	**0,08**	0,09
Groupe 6	14	15,1	158,4	86,6	**0,08**	0,07
r (*p*)	0,33 (<0,001)		0,26 (<0,001)		**0,27 (<0,001)**	

Interprétation : plus le groupe dans lequel se situe le médecin est un groupe où la fréquence de réception des visiteurs médicaux est élevée, plus la probabilité que ce médecin ait un rapport de prescription gliptines/ ADO plus élevé que ses confrères est forte. Relation statistiquement significative.

III.2.6 Rapport des prescriptions de 3 spécialités anti-infectieuses (Tavanic®, Izilox®, Ketek®), sur le nombre de prescriptions d'antibiotiques :

	Prescriptions des 3 spécialités		Prescriptions d'antibiotiques		Rapport des prescriptions 3 spécialités/ antibiotiques	
	moyenne	écart-type	moyenne	écart-type	moyenne	écart-type
Groupe 1	7,2	14,2	561	498,9	**0,01**	0,01
Groupe 2	4,5	6,9	289,2	314,7	**0,02**	0,03
Groupe 3	10,1	11,3	546,5	318,5	**0,02**	0,02
Groupe 4	16,3	20,5	660,1	399,9	**0,02**	0,02
Groupe 5	20,1	20,2	721,4	330,7	**0,03**	0,04
Groupe 6	26,7	38,2	658,8	388,2	**0,04**	0,04
r (*p*)	0,41 (<0,001)		0,27 (<0,001)		**0,31 (<0,001)**	

Interprétation : plus le groupe dans lequel se situe le médecin est un groupe où la fréquence de réception des visiteurs médicaux est élevée, plus la probabilité que ce médecin ait un rapport de prescription Tavanic®+ Izilox®+ Ketek®/ antibiotiques plus élevé que ses confrères est forte. Relation statistiquement significative.

IV. Discussion :

IV.1 Limites et biais :

IV.1.1 Validité interne :

IV.1.1.1 Biais de sélection :

Certains médecins interrogés pouvaient ne pas avoir une pratique de médecine générale « classique », comme par exemple des ostéopathes ou des homéopathes. Le questionnaire n'ayant pas été conçu pour les repérer, leurs prescriptions ont été incluses dans l'analyse. Ces pratiques entraînant une sous-prescription de médicaments « allopathiques », les médecins correspondants auraient alors probablement tiré les moyennes de leur groupe vers le bas.
Pour contourner ce biais, les médecins dont au moins une valeur brute de prescription était inférieure à 95% des prescriptions des autres médecins étaient éliminés. Si par exemple 95% des médecins prescrivaient plus de *x* sartans par an, tous les médecins qui prescrivaient moins de *x* sartans pas an étaient éliminés du fichier anonymisé, et aucune de leurs prescriptions n'était prise en compte. Il y avait au total 3 fichiers (sartans/IEC, coût moyen d'une prescription, gliptines/ADO, Ketek®+Tavanic®+Izilox®/antibiotiques ; nombre de spécialité par ordonnance ; *pioglitazone*/ ADO) et ce travail a été réalisé pour chacun des trois fichiers.

D'autre part, le mode de recueil déclaratif du questionnaire entraîne des réponses non pas spontanées mais suscitées. De fait, les déclarations ne sont pas toujours conformes à la réalité (de manière consciente ou inconsciente), puisqu'il existe souvent un décalage entre ce que les individus disent et ce qu'ils font, entre les discours et les comportements. Il y a toujours un risque de répondre en fonction des idées qui circulent dans l'entourage et chercher à donner la « bonne réponse » estimée, de ne pas assumer la réalité ou de ne pas avoir une représentation juste de ses pratiques, etc...

IV.1.1.2 Biais d'information :

Le problème des pratiques particulières (homéopathie, ostéopathie,...) de certains médecins interrogés se retrouve au niveau du questionnaire. Certains résultats ont ainsi pu être perturbés. Cela n'a toutefois pas pu modifier le classement des médecins, qui était l'objectif principal de ce questionnaire.

Autre biais d'information, les prescriptions ne sont issues que des fichiers de la CRAM. Les prescriptions dont bénéficient les patients assurés par une autre caisse (Régime Social des Indépendants, Etablissement National des Invalides de la Marine, Mutualité Sociale Agricole,...) ne sont pas analysées. Il n'y a cependant pas de raison objective pour que cela perturbe les résultats.

D'autre part, il faut garder à l'esprit que certaines spécialités sont initiées à l'hôpital ou par des spécialistes libéraux, et ne sont que renouvelées par les médecins généralistes. Il n'a pas été possible lors de cette étude de différencier l'origine des prescriptions. Dans le même ordre d'idée, les prescriptions restreintes, obligatoirement initiées par des spécialistes ou des hospitaliers, n'ont pas été éliminées des données extraites des fichiers de la CRAM.

Enfin, le fait de suggérer des réponses force les personnes interrogées à se positionner parfois

artificiellement. A cela s'ajoute que l'enquête quantitative implique de créer des variables pour rechercher des relations statistique entre elles qui peuvent être artificielles.

IV.1.1.3 Facteurs de confusion :

Une importante limite de ce travail résulte de l'anonymisation des médecins au sein des groupes, ce qui empêche toute analyse à l'aide de régression logistique. Ainsi, si l'on observe un parallélisme entre la fréquence de réception des visiteurs médicaux et des habitudes de prescription reflétant plus les intérêts des firmes que ceux des patients et des organismes de sécurité sociale, il est impossible de conclure à un lien statistique entre ces variables. Des facteurs de confusion peuvent entrer en compte qui ne peuvent pas être testés par ce travail.

Enfin, dans le chapitre concernant les déterminants de la prescription (chapitre I de la Première Partie), il ressort que certaines caractéristiques des patients peuvent influencer les prescriptions des médecins. C'est le cas notamment de l'âge et du sexe du patient. Ces données pouvant entraîner un facteur confondant n'ont pas été recueillies.

IV.1.2 Validité externe :

Dans l'échantillon, l'âge moyen est de 53,65 ans (+/- 7,57 ans), et la proportion de femmes est de 17,9%.
En Bretagne, l'âge moyen est de 52 ans et la proportion de femmes de 29% [150].

Malgré la randomisation, l'échantillon n'est pas représentatif de la population des médecins généralistes de Bretagne pour l'âge (p=0,04) et le sexe (p<0,01).

Cela représente probablement la limite la plus importante de ce travail puisque les résultats ne sont pas généralisables.

IV.2 Pertinence des choix :

IV.2.1 Classement des médecins :

Le but de l'étude étant de savoir s'il y existe ou non des différences d'habitudes de prescription entre les médecins les plus ouverts à la promotion de l'industrie pharmaceutique et les autres, il a fallu les classer en fonction de leur exposition aux messages promotionnels des industriels du médicament.

Ces messages promotionnels empruntent, comme il a été décrit, différents vecteurs, de manière plus ou moins cachée, dont certains n'ont pas pour vocation première de servir de support au marketing pharmaceutique, comme par exemple la FMC. D'autre ont clairement un objectif marketing, mais la « fréquence des contacts » à l'échelle individuelle est difficilement mesurable, comme par exemple la publicité dans la presse.
Il a alors été nécessaire de déterminer des actions à but promotionnel « visibles » et quantifiables de la stratégie marketing de l'industrie. Trois actions remplissaient ces conditions : la visite médicale,

les repas et les congrès organisés et financés par l'industrie pharmaceutique.

Il a ensuite fallu se servir de ces éléments pour établir un classement entre les médecins.
Une des solutions initialement évoquée était de définir un « score de disponibilité » du médecin généraliste envers les messages des laboratoires pharmaceutiques, en prenant en compte la fréquence des visites médicales, des repas et des congrès organisés par l'industrie pharmaceutique. Mais en raison des difficultés pour apprécier le poids relatif de ces différents vecteurs dans la stratégie marketing des laboratoires (notamment repas/ congrès), cette idée a été abandonnée.

Le choix de prendre les visiteurs médicaux comme « marqueur » d'exposition découle de la constatation que ces derniers sont, de loin, le premier poste de dépense dans l'arsenal promotionnel de l'industrie pharmaceutique. Ils représentaient en effet en 2004 à eux seuls 75,8% des dépenses promotionnelles des laboratoires (le second poste, représenté par les congrès, vient loin derrière puisqu'il ne représente que 8,6% des dépenses de promotion...) [69].

En restant dans une logique purement commerciale, on est en droit de supposer que ce vecteur d'information est le plus efficace en termes de retours sur investissement puisque c'est sur lui que sont concentrés les investissements promotionnels. Une stratégie promotionnelle peu efficace ne modifiant pas les habitudes des acheteurs (ici des prescripteurs) ne se verrait pas attribuer un poste budgétaire d'une telle importance relative par rapport aux autres.

Le tableau ci-dessous est éloquent, montrant une proportionnalité entre part de marché et nombre de visiteurs médicaux des entreprises, ce qui tendrait à confirmer la place centrale occupée par la visite médicale dans la stratégie marketing.

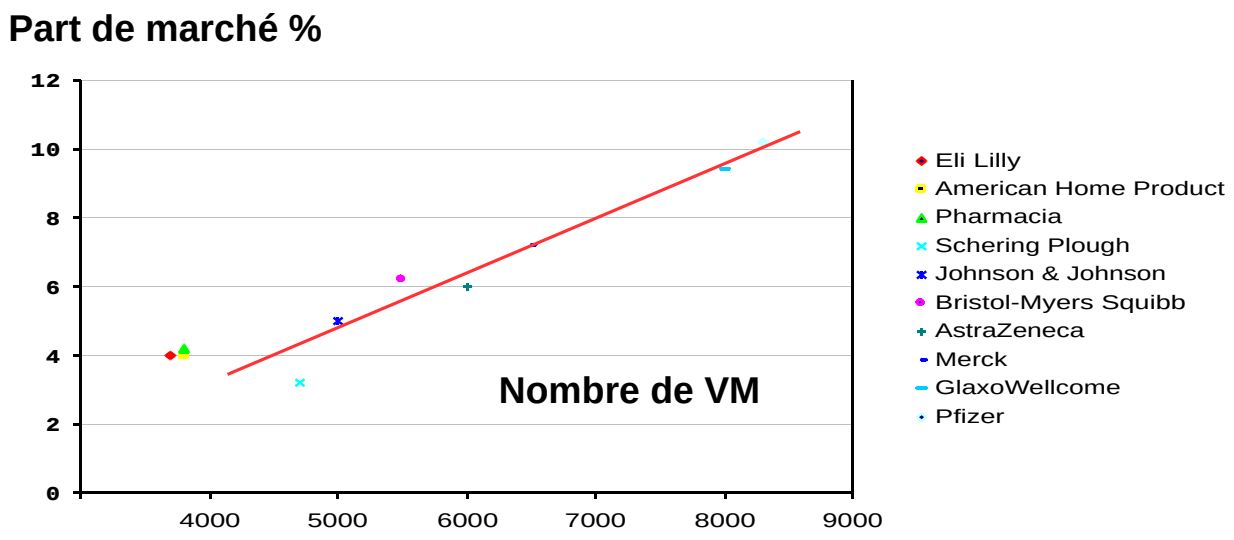


Fig. 7 : relation entre la part de marché et le nombre de visiteurs médicaux [151]

Cette place centrale est d'ailleurs confirmé dans certaines études qui montrent que le moyen de communication le plus efficace dans le marketing pharmaceutique est la visite médicale [72].

Au vu de l'ensemble de ces données, prendre la fréquence des visiteurs médicaux reçus comme marqueur et critère de référence pour comparer l'ouverture des médecins aux messages promotionnels de l'industrie pharmaceutique semblait s'imposer.

De plus, en reprenant les résultats de l'analyse du questionnaire, la fréquence de participation à des repas et à des congrès organisés et payés par l'industrie pharmaceutique est fortement corrélée à la fréquence à laquelle le médecin reçoit des visiteurs médicaux. Ainsi, le coefficient reliant visite médicale et repas de laboratoire est de 1,68 (p<0,001) et celui reliant visite médicale et congrès de laboratoire est de 1,46 (p<0,001).
Ainsi, même si la fréquence de la visite médicale ne donne qu'une image incomplète des actions marketing à destination des médecins (sans parler des leaders d'opinion, des FMC, de la presse médicale,...), le risque de perte d'information en ne prenant qu'elle pour référence semble minime.

IV.2.2 Critères de prescription :

Les principes de sélection des critères de prescription (essentiellement importance en termes de conséquences sanitaires et disponibilité de l'information) ont été décrits au paragraphe II.3. de cette Partie 2.

La pertinence des choix effectués peut toutefois être sujette à discussion et mérite d'être détaillée, notamment d'un point de vue médical.

IV.2.2.1 Coûts des prescriptions :

IV.2.2.1.1 Les dépenses de santé en France :

IV.2.2.1.1.1 Comparaison avec d'autres pays :

Dans beaucoup de pays développés, la maîtrise des dépenses médicales est devenue au fil des ans une question omniprésente dans la pratique médicale. Sous les effets conjugués du vieillissement de la population, de l'augmentation de l'espérance de vie, de l'augmentation du coût des traitements, des problèmes économiques qui réduisent les entrées d'argent dans les organismes de protection sociale, etc... les systèmes nationaux de prise en charge des soins accusent des déficits mettant en péril leur mode de fonctionnement et même leur existence.

En 2009, la France était sur le podium des pays consacrant la plus forte part du Produit Intérieur Brut (PIB) à la santé, puisqu'avec 11,8% de son PIB, elle n'était devancée que par les Etats-Unis et les Pays-Bas [(152)]. Toujours en France, au sein de ces dépenses de santé, lorsque l'on regarde les chiffres de 2010 de la Consommation de Soins et de Biens Médicaux (CSBM), on remarque l'importance de la place des médicaments dans ces dépenses. Avec 34,4 milliards d'euros soit 19,7% de la CSBM, ils occupent le troisième poste budgétaire après les soins hospitaliers et les soins de ville. Cette valeur est d'ailleurs en augmentation constante [(153)].
Une étude du Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie [(12)] indiquait en 2006 que les Français étaient, avec les Américains, les premiers consommateurs de médicaments par habitant, en volume comme en valeur relative. En comparant avec des pays proches d'un point de vue sanitaire, la dépense de médicament par habitant en Parité de Pouvoir d'Achat (PPA) représentait en France 2,2 fois celle du Danemark, 1,8 fois celle des Pays-Bas ou de la Suède, et elle était de 40 % à 80 % supérieure à celle de l'Allemagne et du Royaume-Uni. Les choses ont un peu évoluées depuis, puisqu'en 2010, avec 525 euros en PPA par habitant, la dépense française en médicaments ne se situait plus « que » au 4e rang mondial derrière celle des Etats- Unis, du Canada et de l'Irlande [(153)].

Un rapport de la Cour des Comptes pour la Sécurité Sociale paru en 2011 [(154)] rapporte qu'en 2008, la France a consacré à ses dépenses de médicaments 1,84% de son PIB, soit une part de 15 % supérieure à celle de l'Allemagne (1,59 %) et de 78 % supérieure à celle du Royaume-Uni (1,03 %).

En vingt ans, de 1990 à 2009, le montant des ventes de médicaments a été multiplié par 2,5. Cette très forte progression résulte principalement d'une augmentation de 125 % du prix moyen de vente sur la période, passé de 3,09 € à 6,95 €, soit plus qu'un doublement des prix, l'inflation sur la même période s'établissant à 37 %. Cette augmentation était expliquée, entre autre, par l'évolution du prix moyen par unité de consommation, et par la part croissante dans les dépenses de médicaments de nouvelles molécules onéreuses.

Toutes ces données montrent la place particulière occupée par la France dans le monde en ce qui concerne l'importance de ses budgets consacrés à l'achat de médicaments.

IV.2.2.1.1.2 Effets sanitaires d'une augmentation des dépenses de santé :

Il est évidemment licite de se demander si l'importance de cette dépense n'aurait pas un effet bénéfique sur la santé de la population française. L'équation « augmentation des dépenses de santé = augmentation de la santé » est-elle pertinente ?

Dès les années 1970, une revue de la littérature effectuée par la bibliothèque Cochrane [(155)] montrait que les dépenses médicales ne contribuaient que très modestement à l'allongement de la durée de vie : ce sont plutôt l'éducation, le style de vie, l'environnement, le revenu, la technologie de l'information, la génétique, la santé publique et une meilleure nutrition qui sont considérés comme étant les leviers les plus importants pour augmenter la longévité. Une revue plus récente effectuée à la demande du LEEM [(156)] allait dans le même sens en concluant qu'on ne pouvait pas prouver que le relativement fort investissement dans la santé en France entraînait un meilleur état de santé de la population.
Et la Cour des Comptes de conclure que « *la France se caractérise par un niveau de consommation de médicaments supérieur à celui de ses voisins européens sans que cela se justifie par des indicateurs de morbidité ou de mortalité différents* » [(157)].

IV.2.2.1.1.3 Eléments d'explication sur l'importance des dépenses de santé françaises :

Peut-on expliquer l'importance de ces sommes consacrées aux médicaments en France ? Le Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie notait, dans l'étude citée plus haut [(12)], que les différences de prix des médicaments entre pays ne pouvaient pas rendre compte des écarts dans les dépenses de médicaments par habitants.

Plusieurs explications peuvent dès lors être avancées, notamment un recours « culturel » au médecin et au médicament. Une étude a été réalisée en 2005 par IPSOS à la demande de la CNAMTS [(158)] sur le rapport des patients à l'ordonnance et aux médicaments dans quatre pays européens (France, Allemagne, Espagne et Pays-Bas). Selon cette étude, c'est en France que l'équation « consultation = ordonnance = médicaments » est la plus forte, avec finalement plus de prescription par consultation. Egalement pointés du doigt, les médecins français qui seraient très sensibles à la mise sur le marché des nouveaux médicaments et prescriraient plus facilement des spécialités récentes qui sont en général plus coûteuses que les spécialités plus anciennes ou les génériques, bien moins prescrits en France [(157)].

Dernière explication avancée, et qui va de pair avec la précédente, le rôle des industries du médicament qui, par le biais de la visite médicale, entraîneraient, selon le Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie « (d)*es coûts – directs dans le prix du médicament, indirects par la*

désoptimisation de la prescription qu'elle induirait – pes(ant) sur les comptes des régimes de base et des organismes de couverture complémentaire. » [12].
C'est à partir de cette dernière hypothèse que le choix des deux premiers critères de prescriptions va être détaillé.

IV.2.2.1.2 Coût moyen par patient :

IV.2.2.1.2.1 Responsabilité des médecins dans les dépenses médicamenteuses :

Notant que la consommation pharmaceutique par habitant est en France très supérieure à celle de nos voisins, le rapport de la Cour des Comptes cité plus haut [154] conclue que les dépenses engendrées comportent un potentiel d'ajustement très important à ce niveau.
Selon des chiffres de l'IMS repris par le LEEM [66], les médicaments prescrits par les médecins représentent en France 93,7% du chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique prix public toutes taxes comprises (82,3% de médicaments en prescription obligatoire, et 11,4% de médicaments de prescription facultative prescrits). Les médecins ont ainsi une grande responsabilité en ce qui concerne ce poste budgétaire.

IV.2.2.1.2.2 Différences entre médecins :

La CNAMTS s'est intéressée en 2003 aux prescriptions des médecins en terme financiers. Afin de comparer les différences entre les coûts des prescriptions, elle a pris comme référence le niveau moyen de la prescription qui accompagne l'acte médical (consultation ou visite) [31].
Il est alors apparu que 13,8 % des professionnels de santé prescrivaient 50 % du total des médicaments remboursés par l'assurance maladie. Il s'agissait pour l'essentiel de médecins généralistes, bien que d'autres professionnels de santé puissent prescrire. En ce qui concerne les médecins généralistes, ces « gros prescripteurs », tels qu'ils sont appelés par la CNAMTS, prescrivent pour 64 € de médicaments au cours de chacune de ces séances, contre 54 € pour l'ensemble de la profession (55 € en 2005 [12]). Ils prescrivent également à chacun de leurs patients davantage de médicaments, mais le prix moyen de ces médicaments est très voisin d'un groupe à l'autre (7,9 euros). Les spécificités de cette clientèle ne paraissent pas pouvoir expliquer la relative sur-prescription de ces médecins [159].

Allant plus loin, une autre étude de la CNAMTS de 2005 [31] affirme que, à état sanitaire équivalent des clientèles, résorber les disparités des prescriptions entre médecins («ramener » à la moyenne les « gros prescripteurs »), entraînerait une économie sur les médicaments qui pourrait atteindre 1,2 milliards d'euros, soit 8% de l'ensemble des prescriptions de médicaments. Comparés aux chiffres de la Consommation de Soins et de Biens Médicaux évoqués plus haut, ce n'est certes pas susceptible d'entraîner des économies massives, mais cela reste des sommes non négligeables.
En étudiant le profil de ces gros prescripteurs [159], la CNAMTS note que ces praticiens sont plus âgés que leurs confrères mais particulièrement actifs. Ils s'occupent d'une clientèle importante qu'ils suivent plus régulièrement, et ont par conséquent un emploi du temps très chargé. C'est dans ce contexte qu'ils seraient amenés à prescrire davantage.

IV.2.2.1.2.3 Conclusion :

La différence des dépenses médicamenteuses entre la France et d'autres pays pourrait être en partie expliquée par le fait que les médecins français prescrivent plus de spécialités récentes, généralement plus coûteuses que les spécialités plus anciennes ou les génériques [157].

Cette notion est à rapprocher du fait que les laboratoires font surtout la promotion de leurs spécialités récentes [69].

En reliant ces deux constatations, il semble pertinent de regarder si les médecins les plus ouverts aux messages promotionnels de l'industrie pharmaceutique ont des habitudes de prescription plus onéreuses que leurs confrères.

IV.2.2.1.3 Rapport de prescription sartans/ IEC :

IV.2.2.1.3.1 Définitions :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II (ou ARAII, ou sartans), sont deux familles proches de médicaments du système cardiovasculaire agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est une cascade de régulation endocrinienne et enzymatique. C'est un système hormonal que l'on trouve dans le rein et qui sert à préserver l'homéostasie hydrosodée (l'équilibre entre les ions Na+ et l'eau) [160]. En cas de baisse de la pression artérielle dans l'artère rénale, le rein va sécréter une enzyme, la rénine, qui va transformer une protéine inactive produite par le foie, l'angiotensinogène, en une autre protéine également inactive, l'angiotensine I. Cette dernière va elle-même être transformée par une enzyme, appelée tout simplement enzyme de conversion de l'angiotensine, en un métabolite actif, l'angiotensine II. L'angiotensine II, en se fixant sur ses récepteurs AT1, va favoriser par divers mécanismes l'augmentation de la pression artérielle.

Les IEC et les sartans ont initialement été développés en tant que médicaments anti-hypertenseurs : par blocage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine empêchant la production d'angiotensine II dans le cas des IEC, ou par blocage direct du récepteur AT1 de l'angiotensine II dans le cas des sartans. Dans les deux cas, on aboutit à une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, et par conséquent à une baisse de la pression artérielle.

Par la suite, les indications de ces molécules ont été étendues. En-dehors de l'hypertension artérielle essentielle, elles sont actuellement utilisées dans l'insuffisance cardiaque, le post-infarctus du myocarde, l'insuffisance rénale, et la prévention cardiovasculaire [161] (les indications exactes des AMM, qui ne sont pas actualisées si les laboratoires producteurs n'en font pas la demande, varient quelque peu en fonction de la molécule et du stade de la pathologie).

D'un point de vue historique, la première molécule de ces familles à avoir obtenue une autorisation de mise sur le marché a été un IEC, le *captopril*. Il a été autorisé au Etats-Unis en 1981 par la FDA, bientôt suivi d'autre IEC. Pour les sartans, il faudra attendre 1995 pour que le premier d'entre eux, le *losartan*, soit commercialisé, également suivi de plusieurs autres sartans. En France, il existe actuellement quatorze IEC (dont dix sont génériqués) et sept sartans (dont deux sont génériqués : le *losartan* et plus récemment le *valsartan*).

IV.2.2.1.3.2 Différences de coût :

Cette ancienneté se répercute bien entendu sur les prix de ces médicaments, les plus récents coûtant plus cher. Un document de l'Assurance Maladie publié en 2008 [162] soulignait que parmi les 5 classes de médicaments utilisés dans l'HTA, celle des sartans était la plus onéreuse. Ainsi, à

efficacité égale, l'écart moyen entre les IEC et les sartans s'élèverait à environ 100 € pour une année de traitement, par patient.
En 2011, l'Assurance Maladie des Hauts-de-Seine [163] estimait le coût moyen global d'une boîte de 30 comprimés d'IEC à 11,32 € alors qu'il était de 18,97 € pour les sartans, soit une différence de 67,5%.

Cette différence de prix est-elle justifiée ? En d'autres termes, existe-il pour les patients un bénéfice à être traité par un sartan, plus onéreux, que par un IEC ?

IV.2.2.1.3.3 Efficacité comparée des sartans et des IEC ; hiérarchisation des choix :

En 2004, la Société Européenne de Cardiologie a effectué une revue de la littérature comparant directement les IEC et les sartans dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et dans le post-infarctus avec dysfonction ventriculaire [164].
Les résultats ne montraient alors aucune supériorité des sartans sur les IEC dans ces pathologies. Les conclusions des auteurs étaient on ne peut plus claires : « *comme à cette date aucune différence en terme d'efficacité n'a été démontré entre les IEC et les sartans, les IEC doivent rester le premier choix en cas d'insuffisance cardiaque* ». En 2007, dans ses recommandations [165], le groupe de travail pour la prise en charge de l'HTA de la Société Européenne d'Hypertension et de la Société Européenne de Cardiologie parvient à la même conclusion, en rappelant même qu'à efficacité et tolérance identique, « *le choix d'un médicament particulier ou d'une association de préférence à un autre doit prendre en compte le coût des médicaments pour le patient lui-même ou pour son prestataire* ».

En 2008, une méta-analyse italienne [166] conforte ces propositions en ne retrouvant aucune différence d'efficacité entre les IEC et les sartans en ce qui concerne le risque d'infarctus, de mortalité cardiovasculaire, et de mortalité totale.

En ce qui concerne l'hypertension, les référentiels britanniques [167] indiquaient dès 2006 que les sartans n'étaient à proposer qu'en cas d'intolérance des IEC.
En 2008, une revue de la littérature [168] a analysé 61 études cliniques comparant directement l'efficacité des sartans et des IEC chez des adultes traités pour une HTA essentielle. Ces études duraient au minimum 12 semaines, et incluaient au moins 20 patients. Pour les auteurs, les résultats sont clairs : les IEC et les sartans ont une efficacité identique en ce qui concerne le contrôle de la tension artérielle. De plus, aucune différence n'a été retrouvé en ce qui concerne la mortalité, les événements cardiovasculaires, la qualité de vie, la fonction ventriculaire gauche, le succès d'une monothérapie, les maladies rénales, la progression de diabète, et les taux sanguins de lipides.

Seule différence, la survenue d'une toux (disparaissant à l'arrêt du traitement) a été plus fréquente sous IEC que sous sartans : dans les essais contrôlés randomisés, le taux de survenue d'une toux était de 9,9% sous IEC contre 3,2% sous sartans (avec une différence du risque absolu de 6,7%). Quant à la survenue d'angio-oedème, fréquemment imputée aux seuls IEC, la rareté de cet événement a empêché l'estimation de sa fréquence de survenue entre les IEC et les sartans. Les essais ultérieurs n'apporteront pas de changement à ces conclusions [169].

Au vu de ces résultats, et en prenant en compte la différence de coût de ces traitements, les IEC devraient être en toute logique plus prescrits que les sartans, puisque selon les études, la seule indication indiscutable de ces derniers sur le plan clinique est la survenue de toux sous IEC (qui toucherait finalement un peu moins d'un patient sur dix).

IV.2.2.1.3.4 Analyse de la consommation (= prescription) en France :

Selon une étude de la CNAMTS de 2007 [169], le recours aux sartans a fortement progressé dans la première moitié des années 2000. En 2006, un sartan a été prescrit à 36,7% des patients ayant eu recours à un anti-hypertenseur, contre 19,8% en 2000. Sur la même période, le pourcentage de patients traités par IEC est passé de 33% à moins de 29%. Une autre enquête réalisée pour la CNAMTS entre 2004 et 2006 [170] observe l'accroissement des prescriptions de sartans chez les médecins généralistes avec une progression de 24% (sartans seuls) et 26% (sartans en association fixe). D'après cette enquête, c'est la seule classe d'anti-hypertenseurs dont la part dans les prescriptions globales progresse, les autres restant stables (inhibiteurs calciques) ou diminuent (IEC, bêtabloquants, diurétiques).
Si l'on compare avec d'autres pays européens, la France se distingue encore une fois de ses voisins par un recours plus important aux sartans. En 2007, la part des sartans dans les traitements anti-hypertenseurs était de 55 % en France, contre 44 % en Espagne, 41 % en Italie et 27 % au Royaume-Uni ou en Allemagne (CNAMTS, décembre 2007, cité par [162]).

IV.2.2.1.3.5 Conséquences sur les dépenses de santé :

Cette différence des coûts de traitements IEC/ sartans et le transfert de prescription des IEC vers les sartans va se retrouver au niveau des budgets de santé nationaux. Ainsi, l'Assurance Maladie se demandait en 2007 [162] si l'augmentation de 70% des dépenses consacrées à la prise en charge de l'hypertension artérielle entre 2000 et 2006 n'était pas en partie due à cette sur-prescription de sartans.
Les résultats de deux études menées par l'UFC-Que Choisir [91] estimaient qu'entre 2002 et 2006, dans les classes des sartans et des IEC, les dépenses avaient progressé de 54% au profit des seuls sartans, estimant le surcoût à 27 millions d'euros par an.
Pour l'année 2007, les dépenses concernant les médicaments destinés au traitement de l'hypertension artérielle (premier poste des dépenses de l'Assurance Maladie avec 1,034 milliards d'euros), ont progressé de 4,4% [171]. Là encore, ce sont essentiellement les sartans qui génèrent cette progression. Les montants remboursés augmentent de 7% pour les sartans seuls et 10% pour les sartans associés aux diurétiques, alors que les IEC, grâce aux génériques, permettent une diminution des dépenses de 2,5% (IEC seuls) et de 0,9% (IEC + diurétiques). Et en 2009, dans la liste des 50 spécialités les plus coûteuses en termes de remboursements pour l'Assurance Maladie, on retrouvait 4 sartans pour 1 IEC [172].

IV.2.2.1.3.6 Hypothèse à propos de cette sur-prescription relative de sartans :

Comment peut-on expliquer cette appétence des médecins français pour les sartans, bien plus chers mais pas plus efficaces que les IEC dans les mêmes indications ?

Dans notre expérience personnelle, il nous avait semblé que les discours des visiteurs médicaux étaient très orientés vers les sartans. Dans son livre « Les Médicamenteurs »[173], Stéphane HOREL confirme cette impression en rapportant que « *d'après les données internes de l'industrie (« Les perspectives de la visite médicale. Eurostaf pour le LEEM, Mars 2007 »), les sartans étaient prioritaires dans les visites médicales. Ils avaient à eux seuls, été cités 3 200 000 fois rien qu'en 2005* ».

Un travail de thèse déjà évoqué [86] montrait dès 2003 l'importance accordée à la promotion des

sartans. La publicité les concernant occupait alors une place grandissante, au détriment notamment de la promotion des IEC (avec en parallèle une augmentation des ventes de sartans et une baisse de celles des IEC).

Cette importance de la promotion des sartans transparaît également dans une étude Eurostaf de 2008 sur les politiques promotionnelles des laboratoires pharmaceutiques en France [(90)], lorsqu'est écrit : « *la promotion en visite médicale des sartans n'a globalement pas diminué en raison des lancements d'associations fixes* ».
A l'étranger, et plus précisément aux Pays-Bas, une étude publiée en 2006 [(174)] démontrait effectivement l'existence d'un lien entre messages promotionnels des industries du médicament et prescription de sartans. Dans cette étude, les généralistes qui utilisaient fréquemment des sources d'informations commerciales étaient plus enclins à prescrire des sartans que d'autres anti-hypertenseurs par rapport à leurs confrères.

Les autorités publiques ne s'y sont d'ailleurs pas trompées. En 2006, les sartans faisaient partie de la liste des médicaments pour lesquels le CEPS demandait à ce que le nombre de visites médicales soit réduit, conformément à l'avenant n° 1 à la Charte de la Visite Médicale signé le 21 juillet 2006 entre le LEEM et le CEPS [(175)]. Cette réduction n'a pas été respectée par deux entreprises qui ont été sanctionnées en 2007 [(176)], avant que cette sanction ne soit annulée par le Conseil d'Etat qui avait été saisi à la demande des entreprises [(89)] concernées. Tout cela traduit bien l'enjeu stratégique que représente la vente des sartans pour les laboratoires pharmaceutiques.

Et en 2008, la HAS rédigeait à l'intention des médecins une fiche de bon usage des médicaments [(177)] (annexe 8) sur l'utilisation des IEC et des sartans. Ses conclusion et recommandations étaient sans équivoque : « *selon les études comparatives publiées, les IEC et les sartans ont une efficacité antihypertensive et une tolérance similaires dans l'HTA essentielle non compliquée. Seule les différencie la survenue d'une toux sèche, plus fréquente sous IEC, mais cédant à l'arrêt du traitement. En revanche, le coût du traitement est en général plus élevé avec un sartan qu'avec un IEC.*
Aussi, lorsque le médecin est amené à prescrire un inhibiteur du système rénine-angiotensine pour traiter une HTA essentielle, il est recommandé de prescrire plutôt un IEC qu'un sartan en première intention et de réserver les sartans aux patients ayant une toux sous IEC. »

IV.2.2.1.3.7 Conclusion :

Beaucoup d'éléments semblent indiquer que l'importance en France des ventes de sartans au détriment des IEC, tout aussi efficaces mais bien moins chers, pourrait être due aux objectifs commerciaux de l'industrie pharmaceutique, au détriment des budgets des organismes de sécurité sociale.

Ainsi, il est pertinent de regarder si les médecins les plus ouverts aux messages promotionnels de l'industrie pharmaceutique ont une proportion de prescription de sartans par rapport aux IEC supérieure à celle de leurs confrères.

IV.2.2.2 Iatrogénie :

IV.2.2.2.1 Poly-médication :

IV.2.2.2.1.1 Problématique de la poly-médication :

Certaines situations obligent à prescrire plusieurs médicaments en même temps. Par exemple, chez les personnes âgées, l'utilisation de plusieurs médicaments à la fois (la poly-médication) est la conséquence de l'association de plusieurs pathologies.

La limite entre l'action thérapeutique d'un médicament et ses effets toxiques, ou iatrogéniques, est souvent étroite. Même prescrits à bon escient, les effets indésirables des médicaments sont imprévisibles et peuvent être graves.
Ainsi en France en 2009, 24 effets indésirables graves liés à des médicaments sont survenus pour 1000 journées d'hospitalisation [178]. En situation de poly-médication, on augmente ce risque, à la fois par addition du risque propre à chaque médicament, mais également par interaction entre ces molécules.
Ce risque d'interactions entre plusieurs médicaments croît fortement avec le nombre de produits consommés. Selon les études consultées par le Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie [12], à chaque nouveau produit ajouté, le risque d'interactions est multiplié d'un facteur variant de 1,5 à 2, et au-delà de trois médicaments pris en même temps, les effets sont moins prévisibles.

La poly-médication peut finalement devenir un réel problème sanitaire, tout particulièrement pour les personnes âgées chez qui la fréquence des effets indésirables des médicaments augmente, à la fois à cause du vieillissement, et à la fois en raison du nombre important mais souvent nécessaire de médicaments qu'elles consomment. Selon le rapport de 2008 de la Mission d'Evaluation et de Contrôle des lois de financement de la Sécurité Sociale (MECSS) [157], parmi les 10 millions de personnes âgées de 65 ans ou plus, environ 1,5 million consomment quotidiennement sept médicaments ou plus de classes thérapeutiques différentes !

La poly-médication n'est pas un problème franco-français [179, 180]. Une revue de la littérature de 2006 [181] fait le point sur les problèmes engendrés par la poly-médication. Outre une augmentation des effets secondaires et des interactions, elle est susceptible d'entraîner une baisse de la compliance, et une augmentation du risque de prescrire plusieurs fois le même principe actif. Elle serait également responsable d'environ 5% des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Et en milieu hospitalier, la poly-médication serait associée à 5 à 10% des effets indésirable médicamenteux, à une augmentation de la durée d'hospitalisation et de ses coûts, et à une augmentation d'erreur de transcription des prescriptions.
Aux Etats-Unis, le coût lié aux problèmes de poly-médication est estimé à 50 milliards $ par an (soit environ 3% de la dépense totale de santé des Etats-Unis) par les centres de services Medicare et Medicaid [12].

A partir de quand la poly-médication ne devient plus seulement l'utilisation de plusieurs médicaments, mais un problème sanitaire ? Pour certains auteurs, les problèmes surviennent à partir de 3 substances différentes [182], pour d'autre à partir de 5 [180]. Un autre point de vue est de dire que c'est à partir du moment où sur l'ordonnance se trouve un médicament inutile [181]. Toujours est-il que plus on augmente le nombre de principes actifs prescrits à un patient, plus le risque de poly-médication est important.

IV.2.2.2.1.2 Différences des volumes de médicaments consommés entre pays :

L'importance des sommes consacrées à l'achat de médicaments en France par rapport à ses voisins pourrait être dû à des prix plus élevés. Ce n'est pas le cas. Une étude de la DREES de 2004 (157) sur les cinq pays européens ayant les marchés du médicament les plus importants montre même un niveau de prix fabricant en France inférieur d'environ 20 % à la moyenne des autres pays.

Cette différence s'explique ainsi plutôt par le volume de consommation des médicaments en France. Le rapport du Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie de 2006 déjà cité (12) écrit que les Français sont avec les Américains les premiers consommateurs de médicaments par habitant en volume (calcul effectué par rapport à la *defined daily dose* – DDD – qui est la dose d'entretien quotidienne usuelle pour un médicament dans son indication principale pour un adulte, permettant ainsi de s'abstraire des différences de conditionnement et de dosage). Quelques années plus tard, en 2009, la CNAMTS (184) indique que la France occupe, ex-æquo avec l'Espagne, le second rang européen en termes de volumes consommés.
Le rapport de la Mission d'Evaluation et de Contrôle des lois de financement de la Sécurité Sociale de 2008 (157) précise même, en citant la cour des Cour des comptes : « *la France se caractérise par un niveau de consommation de médicaments supérieur à celui de ses voisins européens sans que cela se justifie par des indicateurs de morbidité ou de mortalité différents* ». Et de conclure : « *si, globalement, les indicateurs de santé de la France sont favorables, ils ne sont pas forcément meilleurs que ceux des pays comparables qui dépensent moins pour leur santé et consomment moins de médicaments* ».

Comment peut s'expliquer ces différences de volume de médicaments prescrits et consommés entre la France et des pays comparables ? En 2005, l'étude déjà cité de l'IPSOS pour la CNAMTS (158) sur le rapport des Français et des Européens à l'ordonnance et aux médicaments proposait des pistes. Si les nombres de consultations paraissaient très proches en France, en Allemagne et en Espagne, c'était bien dans le nombre de médicaments prescrits à chaque consultation qu'il fallait chercher une explication. Ainsi 90% des consultations se terminent en France par une ordonnance de médicaments contre 83,1% en Espagne, 72,3% en Allemagne, et même 43,2% aux Pays-Bas !
Cette enquête évoquait la possibilité d'une forme de réflexe français : consultation = ordonnance = médicaments. Les médecins interrogés dans cette étude pointent également du doigt une formation initiale centrée sur la prescription.

IV.2.2.2.1.3 Différences des volumes de médicament prescrits entre médecins français :

S'il y a bien sur-prescription de médicaments en France par rapport aux pays comparables, existe-t-il une différence de volume de prescription entre médecins Français ? C'est en tout cas ce qui ressort d'une autre étude de la CNAMTS précitée (159), qui montre une prescription quantitativement plus importante de 20% entre les généralistes « très gros prescripteurs », et les autres généralistes. Selon ces données, les généralistes « très gros prescripteurs » prescrivent en moyenne 5 médicaments différents par acte (consultation ou visite), contre 4 pour les autres généralistes, et 4,3 pour l'ensemble des généralistes. Cette étude précise que les spécificités des clientèles ne semblent pas pouvoir expliquer les différences de prescriptions. Seules différences notables, ces médecins « très gros prescripteurs » sont plus âgés que leurs confrères et s'occupent d'une clientèle plus importante qu'ils suivent plus régulièrement. Ils ont par conséquent un emploi du temps plus chargé. Cette charge de travail pourrait expliquer cette sur-prescription, avec l'hypothèse suivante : grosse charge de travail = moins de temps passé avec chaque patient = recours à la prescription médicamenteuse plus fréquente car moins chronophage que des explications.

IV.2.2.2.1.4 Conclusion :

La question du volume de prescription, c'est-à-dire du nombre de principes actifs prescrits en même temps à un patient, ne peut être réduite à une question de coûts et est un vrai problème de santé publique. Plus un patient sort de chez son médecin avec un nombre de médicament important sur son ordonnance, plus les risques d'effets indésirables et d'interactions sont nombreux. Si des explications ont été avancées quant aux différences de volume de prescription entre la France et d'autre pays, qu'en est-il entre les médecins français ? Pour la CNAMTS [159], ces différences ne peuvent pas être expliquées par la clientèle.

Au final, il est pertinent de regarder si les actions promotionnelles de l'industrie pharmaceutique, de par leur incitation à prescrire, ne pourraient pas jouer un rôle dans cette différence de volume de prescription entre les médecins, et voir ainsi si les médecins les plus ouverts aux messages promotionnels de l'industrie pharmaceutique prescrivent plus de médicaments par ordonnance que leurs confères.

IV.2.2.2.2 Nouvelles molécules :

IV.2.2.2.2.1 Place d'une nouvelle molécule dans l'arsenal thérapeutique d'un médecin généraliste :

De nouvelles spécialités médicales sont régulièrement mises à disposition des médecins généralistes dans divers domaines. Le médecin généraliste se doit de les prendre en compte afin de voir en quoi elles pourraient lui être utiles pour améliorer la prise en charge de ses patients. Tout médicament a toutefois des précautions d'emploi à respecter et des effets indésirables dont il faut tenir compte. En théorie, le médecin généraliste ne devrait utiliser de nouveautés que lorsque celles-ci sont susceptibles d'améliorer la prise en charge de ses patients pour des effets secondaires acceptables, ou lorsqu'à efficacité égale, la nouvelle spécialité offre plus de sécurité d'emploi ou diminue le risque de survenue d'effets indésirables.

Toutefois, il est impossible au médecin généraliste de consulter toutes les sources d'information primaires relatives à une nouvelle spécialité afin de se forger une opinion sur ses avantages et ses inconvénients. Il doit alors se fier à des sources secondaires qu'il aura sélectionnées. Cette sélection devra se faire de manière éclairée, en tenant compte d'éventuels conflits d'intérêt.

L'industrie pharmaceutique finance à divers degrés certaines de ces sources, ce qui amène à se poser la question de l'indépendance du message alors diffusé. De ce point de vue, il y a à une extrémité les visiteurs médicaux, entièrement payés par les laboratoires, et dont la qualité scientifique des messages laissent à désirer (cf. Première Partie), et à l'autre extrémité des organismes dont les finances sont totalement indépendantes de l'industrie pharmaceutique, comme la *Revue Prescrire*. Entre les deux se trouvent un grand nombre de sources secondaires, dont les relations avec les laboratoires sont plus ou moins fortes, et plus ou moins visibles.
Cela dit, en-dehors du cas particulier de la visite médicale qui a été détaillé, l'évaluation de la qualité scientifique des sources par rapport à leur degré de dépendance financière à l'industrie pharmaceutique reste en grande partie à réaliser.

IV.2.2.2.2.2 La Commission de transparence et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) :

Pour aider le médecin généraliste dans ses choix, il est un outil qui semble indispensable.
Au sein de la HAS, organisme public indépendant qui jouit d'une bonne crédibilité auprès des médecins [185], se trouve la Commission de Transparence [186]. Cette dernière est composée de médecins, de pharmaciens, de spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle a pour mission d'évaluer l'intérêt de médicaments ayant obtenu une AMM lorsque les laboratoires qui les commercialisent souhaitent obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables.

Cette commission rend ses conclusions sous la forme de deux cotations, définies comme suit :

- « *le service médical rendu (SMR) qui prend en compte la gravité de la pathologie, l'efficacité et les effets indésirables du médicament, et sa place dans la stratégie thérapeutique. En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis : SMR majeur ou important, SMR modéré ou faible mais justifiant cependant le remboursement, SMR insuffisant pour justifier une prise en charge* ».

- « *l'amélioration du service médical rendu qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une amélioration de niveau V (équivalent à "pas d'ASMR") signifie "absence de progrès thérapeutique"* ».

Le SMR et surtout l'ASMR constituent des outils intéressants pour éclairer les choix d'un médecin généraliste face à une nouvelle spécialité. Néanmoins, il n'est pas certain que cet ASMR soit la seule base sur laquelle les médecins généralistes se reposent lorsqu'ils ont à évaluer l'intérêt d'une nouvelle spécialité. D'ailleurs, les visiteurs médicaux qui sont la principale source d'information en ce qui concerne les nouveautés [65, 107] « omettent » souvent de le communiquer [76, 126].

L'exemple du diabète de type 2 va permettre d'illustrer cette problématique de l'adoption de nouveautés en médecine générale.

IV.2.2.2.2.3 Généralités sur la prise en charge du diabète de type 2 :

Pour prendre en charge cette pathologie, caractérisée par une hyperglycémie chronique (que reflète le taux d'HbA1c) avec de lourdes conséquences sur le plan de la morbi-mortalité, le médecin généraliste a à sa disposition tout un éventail de thérapeutiques.
Selon les recommandations, le traitement d'un diabète découvert en-dehors d'une complication repose sur trois axes :

- tout d'abord des règles hygiéno-diététiques
- en cas de résultats insuffisants sur le contrôle de la glycémie, traitement par anti-diabétique oral, à doses progressivement croissantes, en commençant par une monothérapie qui peut être modifiée, avant de mettre en place une bi-, voir une trithérapie
- en cas de résultats insuffisants sur le contrôle de la glycémie, ajout d'un traitement par insuline en injection sous-cutanée. Lors d'une mise en place d'une insulinothérapie, les anti-diabétiques oraux peuvent parfois être prescrits en même temps. Il n'y a virtuellement pas d'échappement glycémique au traitement par insuline car il n'existe pas de dose théorique maximale utilisable.

Ces dernières années, ont été mises sur le marché français de nouvelles familles d'anti-diabétiques

oraux, comprenant chacune plusieurs molécules. Deux de ces nouvelles familles de molécules font, ou ont fait débat quant à leur intérêt dans la prise en charge des diabétiques : les glitazones, et les gliptines.

IV.2.2.2.2.4 Les glitazones :

IV.2.2.2.2.4.1 Généralités :

Les thiazolidinediones (plus connues sous le nom de glitazones) sont des anti-diabétiques oraux. Une première molécule appartenant à cette famille, la *troglitazone*, avait été commercialisée en 1997 au Japon, en Grande-Bretagne, et aux Etats-Unis, avant d'être retirée du marché en 2000 à cause d'atteintes hépatiques graves [187]. En France, deux molécules de cette famille ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2000 : la *rosiglitazone*, puis quelques mois plus tard, la *pioglitazone*.
Au début de leur commercialisation, ces deux molécules étaient encadrées à la fois par une prescription initiale restreinte, réservée aux endocrinologues et aux spécialistes en médecine interne, et à la fois par un statut de médicament d'exception (nécessitant la rédaction d'une ordonnance spéciale). De plus, elles ne pouvaient être prescrites qu'en association avec un autre anti-diabétique oral (*metformine* ou sulfamide hypoglycémiant).

IV.2.2.2.2.4.2 Evaluation :

L'évaluation initiale des glitazones par la Commission de transparence en 2000, n'avait permis de fixer de niveau d'ASMR par rapport aux traitements disponibles en raison d'un manque de données. Toutefois, l'avis relevait que si ces traitements réduisaient bien l'hyperglycémie chronique (avec une diminution de l'HbA1c), leurs bénéfices à long terme n'avaient pas été démontrés, ce qui n'est pas sans importance pour des médicaments utilisés dans une maladie chronique [188, 189].

En 2003, ces molécules obtiennent une extension d'AMM, avec la possibilité d'être utilisées en monothérapie, ainsi que la suspension de la mesure de prescription restreinte, ce qui leur permet dès lors d'être initiées par tout médecin, dont les généralistes. Le statut de médicament d'exception sera, lui, supprimé en 2004. Leurs ASMR sont alors réévalués par la Commission de transparence : la *rosiglitazone* se verra accorder une ASMR de niveau V signifiant une absence de progrès thérapeutique par rapport aux autres traitements, et la *pioglitazone* une ASMR de niveau IV, soit une amélioration mineure du service médical rendu [188, 190]. Le niveau d'ASMR de la *pioglitazone* sera réévalué en 2008, où il sera rétrogradé au niveau V. A nouveau, la Commission de transparence souligne l'absence de preuve de leurs bénéfices à long terme [188].

La *Revue Prescrire*, qui est donc la seule revue française financièrement indépendante de l'industrie pharmaceutique, déconseille, elle, en raison du manque de bénéfice prouvé pour le patient et d'incertitudes à long terme, l'utilisation des glitazones [191, 192]. Malgré ces faiblesses et ces incertitudes, les ventes de *rosiglitazone* et de *pioglitazone* augmentent fortement en 2004 [193].

IV.2.2.2.2.4.3 Guide de recommandations de bonne pratique :

De son côté, la HAS met à jour en 2006 ses recommandations de bonne pratique concernant le traitement médicamenteux du diabète de type 2 [194]. Elle y intègre bien entendu cette nouvelle famille des glitazones, mais, en ce qui les concerne, le message est ambigu.

Si les glitazones ne sont pas recommandées en monothérapie, elles le sont en bithérapie (après échec d'une monothérapie), ou en trithérapie (après échec d'une bithérapie), à niveau égal avec d'autres molécules plus anciennes, sans proposer de hiérarchie dans les choix. Dans le même temps, ces recommandations précisent que, dans le cas de la bithérapie, « *le rapport bénéfice / risque est moins bien évalué pour les glitazones, comparativement aux anciennes classes* », et dans le cas de la trithérapie, l'association avec une glitazone « *demande à être évaluée dans la durée* ».

Il y a là un paradoxe de la part d'un document qui est censé favoriser les choix des médecins généralistes, mais qui ne propose pas de hiérarchie dans le choix entre de nouvelles molécules aux effets à long terme incertains (ce qui est problématique dans le cadre d'une pathologie chronique) et des molécules anciennes éprouvées, tout en mettant en garde, dans les commentaires, à propos de ces mêmes nouvelles molécules !

Cette ambiguïté fera d'ailleurs l'objet d'un chapitre du rapport de l'IGAS de 2007 [(69)], et des conflits d'intérêts potentiels verront la crédibilité de ce document remis en cause [(91)]. Finalement ces recommandations seront abrogées par le Conseil d'Etat en 2011 pour « *pour non-respect des règles de gestion des conflits d'intérêts des experts de la HAS ayant élaboré ces recommandations* » [(195)].

IV.2.2.2.2.4.4 Retrait du marché :

La suite de l'histoire de ces molécules va donner raison aux sceptiques. Le 23 septembre 2010, à la suite d'une réévaluation de l'Agence Européenne des Médicaments, la *rosiglitazone* voit son AMM suspendue en raison d'une augmentation du risque cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) [(196)]. Le 19 avril 2011, une lettre du directeur de l'AFSSAPS aux médecins [(197)] leur recommande « *la plus grande prudence* » lors de la prescription de la *pioglitazone* en raison d'une augmentation du risque de survenue de cancers de la vessie. Et le 9 juin 2011, l'AMM pour les médicaments contenant de la *pioglitazone* est suspendue.

IV.2.2.2.2.4.5 « Primum non nocere » :

Il est certes facile de juger ces médicaments avec le recul. Mais dès le début, force est de constater que d'après les documents dont pouvaient facilement disposer les médecins généralistes, le bénéfice que pouvaient en retirer les patients était loin d'être évident.
Pour un médecin généraliste, la prescription de traitements n'apportant pas de bénéfices par rapport à d'autres traitements éprouvés, évalués sur des critères intermédiaires, et dont les effets à long terme sont moins connus que ceux des médicaments de références plus anciens, ne semble pas une priorité.
La légitimité des prescriptions de ces médicaments effectuées tout au long de ces années n'a pas à être jugée ici. Mais un des principes de base enseigné au cours des études de médecine est le précepte « primum non nocere » qui signifie « d'abord, ne pas nuire ». Dans l'incertitude, privilégier la prudence au risque de nuire aux patients.
Au final, d'après tous ces éléments, l'initiation d'un traitement par glitazones par un médecin généraliste semblait d'une manière globale, au mieux sans grand intérêt, au pire imprudent.

IV.2.2.2.2.4.6 Conclusion :

La question se pose évidemment de savoir si les industries pharmaceutiques n'ont pas joué un rôle d'incitation à la prescription en dépit d'une prudence élémentaire ? Un article paru dans *Le Canard Enchaîné* du 15/06/2011 allait dans ce sens, en affirmant même, preuves à l'appui, que le laboratoire commercialisant les médicaments contenant de la *pioglitazone* avait intensifié sa promotion en janvier 2011. Il profitait ainsi du vide laissée par la suspension de l'AMM des médicaments contenant de la *rosiglitazone*, malgré de l'incertitude concernant la sécurité d'emploi de cette classe thérapeutique !

Face à cette chronologie d'événements, il a semblé intéressant d'analyser les prescriptions des médecins concernant la *pioglitazone* durant 3 séquences:

- avant tout problème "officiel" concernant la famille des glitazones (soit avant le 23 septembre 2010, date de la suspension de l'AMM de la *rosiglitazone*)
- entre le 23 septembre et la mise en garde de l'AFSSAPS du 19 avril 2011 concernant la *pioglitazone*
- entre cette mise en garde et la suspension de l'AMM de la *pioglitazone* le 9 juin 2011.

L'analyse sur ces trois périodes successive doit permettre à la fois de voir si les médecins les plus ouverts aux messages promotionnels de l'industrie pharmaceutique avaient une proportion de prescription de *pioglitazone* par rapport aux anti-diabétiques oraux supérieure à celle de leurs confrères, et à la fois de voir s'il y a eu des modifications des prescriptions en fonction des différentes périodes.

IV.2.2.2.2.5 Gliptines :

IV.2.2.2.2.5.1 Généralités :

Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), plus connus sous le nom de gliptines, sont également une famille d'anti-diabétiques oraux. Plusieurs molécules sont issues de cette famille, dont trois sont commercialisées en France : la *sitagliptine* a été la première à obtenir une autorisation de mise sur le marché en 2007, suivie par la *vildagliptine*, et enfin la *saxagliptine*.

IV.2.2.2.2.5.2 Evaluation :

En France, la place de ces molécules dans la prise en charge du diabète de type 2 n'est pas consensuelle. La Commission de transparence a attribué aux médicaments contenant ces molécules une ASMR de niveau V, soit une absence d'amélioration du service médical rendu. Elle précise également que les bénéfices sur l'équilibre glycémique à long terme, et ses conséquences en terme de morbi-mortalité ne sont pas connues [198, 199, 200]. Autrement dit, selon cette Commission, si les gliptines réduisent bien l'hyperglycémie chronique, on ne sait pas si cet effet se maintiendra dans le temps, ni si ces molécules vont diminuer la fréquence des pathologies liées au diabète, comme les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, les insuffisances rénales, etc...
Ce constat sera d'ailleurs rappelé dans une note de cadrage de l'HAS datant de 2009 [201], où il est écrit qu'il « *n'existe pas de données d'efficacité en terme de morbi-mortalité pour les nouvelles molécules mais seulement des données d'efficacité intermédiaire de l'effet des traitements sur le taux d'HbA1c* ».
A nouveau, la *Revue Prescrire* déconseille tout simplement, au vu des données actuelles, l'utilisation des gliptines [202].

IV.2.2.2.2.5.3 Utilité des gliptines dans le traitement du diabète :

La place qu'occupent les gliptines dans la thérapeutique anti-diabétique n'a pas encore fait l'objet de recommandations de la part de la HAS, puisque la dernière mise à jour concernant le traitement médicamenteux du diabète date de 2006, soit un an avant la mise sur le marché en France de la *sitagliptine*.

Ce travail n'a pas à tirer de conclusion formelle quant à l'utilité des gliptines, ni quant à leur place dans la stratégie du traitement du diabète. Peut-être des études montreront-elles dans les prochaines années une formidable efficacité qui en feront les seules molécules utiles dans la prise en charge du diabète, peut-être seront-elles retirées du marché en raison de leur dangerosité...
Mais force est de reconnaître qu'il existe des similitudes entre les « débuts » des glitazones et les « débuts » des gliptines : évaluation initiale ne montrant pas d'amélioration du service médical rendu, jugement sur des critères intermédiaires, pas d'information à propos de la morbi-mortalité, incertitudes à long terme, et surtout possibilité d'utiliser des molécules anciennes mieux éprouvées. Dans le cas des glitazones, les incertitudes ont fini par être levées, puisqu'elles ont été retirées du marché, après qu'un nombre important de patients aient été exposés à leurs effets indésirables.

Une fois encore, ce travail n'a pas à juger ces molécules. Mais en situation d'incertitude, lorsqu'un médecin généraliste a le choix entre des médicaments éprouvés et des médicaments qui n'ont pas encore apporté toutes les garanties nécessaire en terme de balance bénéfice-risque, notamment quant à leur utilisation sur le long terme pour des pathologies chronique, une approche prudente semble à privilégier.

IV.2.2.2.2.5.4 Conclusion :

A nouveau se pose la question de l'influence potentielle qu'exerceraient les laboratoires dans la mise en route de ces traitements par les médecins généralistes.
Notre expérience en tant que remplaçant nous ayant montré que les visiteurs médicaux présentaient fréquemment ces dernières années des spécialités appartenant à la famille des gliptines. Il semblait dès lors intéressant de voir si les médecins les plus ouverts aux messages promotionnels de l'industrie pharmaceutique ont une proportion de prescription de gliptines par rapport aux anti-diabétiques oraux, supérieure à celle de leurs confrères.

IV.2.2.3 Santé publique :

IV.2.2.3.1 Consommation d'antibiotique en France :

IV.2.2.3.1.1 Données quantitatives :

Nouveau domaine où la France se situe dans le haut du classement : la consommation d'antibiotiques.
Par rapport à d'autres pays européens, ce qui permet une comparaison avec des pays proches tant sur le plan géographique que sanitaire, les chiffres sont sans appel :

- de 1985 à 1997, en dose journalière (DDD), la consommation d'antibiotiques oraux en France était trois fois supérieure à celle de l'Allemagne [(50)]
- pendant les années 90, sur 15 pays européens, toujours en dose journalière, la France occupait la première place en ce qui concerne l'utilisation ambulatoire d'antibiotiques [(203)]
- entre 1997 et 2002, sur 26 pays européens, la France était encore le pays où l'on

consommait le plus d'antibiotiques [204].

Au début des années 2000, la consommation d'antibiotiques a nettement diminuée, en ville comme à l'hôpital, avant de repartir légèrement à la hausse. En 2009, par rapport aux pays européens, la France n'était « plus que » deuxième, derrière la Grèce, avec une consommation restant toutefois très au-dessus de la moyenne européenne [205].

IV.2.2.3.1.2 Données qualitatives : les antibiotiques à large spectre :

Dans le domaine des antibiotiques, la France ne se distingue pas seulement sur le plan quantitatif par les volumes consommés, mais également sur le plan qualitatif, par la proportion d'antibiotiques à large spectre (capables d'agir sur un grand nombre de bactéries) prescrits.

Si dans beaucoup de pays, la consommation des antibiotiques à large spectre (association amoxicilline-acide clavulanique, nouveaux macrolides, et quinolones) augmente au détriment des antibiotiques à spectre étroit [204], des différences entre pays restent visibles.

En 1997, comparée à l'Allemagne, la France utilisait bien plus de pénicillines à large spectre, de céphalosporines, et de fluoroquinolones, mais moins de pénicillines à spectre étroit, de cotrimoxazole, et de tétracyclines [203].
Une étude sur la consommation des antibiotiques dans 26 pays européens pour l'année 2002 parue dans le *Lancet* [204] notait que la France se distinguait (avec l'Italie), par une forte consommation de céphalosporines de troisième génération (qui représentent un tiers des céphalosporines consommées). Elle faisait également partie des pays européens où la consommation de quinolones et de macrolides (deux familles d'antibiotiques à large spectre) était la plus importante. En 2003, les comparaisons européennes plaçaient la France parmi les plus forts consommateurs de macrolides, loin devant la Belgique, l'Allemagne, ou les Pays-Bas [206].
A la fin des années 2000, l'AFSSAPS [205] indiquait que les macrolides constituaient en France la seconde classe la plus consommée. De plus, parmi les antibiotiques ayant vu leur consommation augmenter, on retrouvait trois famille d'antibiotiques à large spectre : les associations de pénicillines (c'est-à-dire, pour l'essentiel, l'amoxicilline associée à un inhibiteur d'enzyme), des céphalosporines de 3ème génération et des quinolones.

IV.2.2.3.1.3 Développement des résistances aux antibiotiques :

Ces considérations quant aux particularités quantitatives et qualitatives de la consommation française des antibiotiques ne sont pas sans importance. Contrairement à la majorité des médicaments, la sur-prescription des antibiotiques ne pose pas seulement des problèmes à l'échelle individuelle (effets secondaires, interactions, poly-médication,...), ou sur un plan financier, comme il a été décrit auparavant, mais également sur la plan de la santé publique.

Un des défis posés à la médecine moderne est en effet le développement de bactéries résistantes aux antibiotiques. Comme le rappelle une lettre de 2010 de l'AFSSAPS aux professionnels de santé [207], les cas de patients infectés par une bactérie résistante augmentent en France, avec de grandes difficultés pour prendre ces patients en charge.
Or, le développement des résistances bactériennes est favorisé à la fois par une forte consommation d'antibiotiques [204], et par l'utilisation banalisée d'antibiotiques à large spectre [206]. La France remplissant ces deux « conditions », elle est bien évidemment plus exposée que d'autres pays à ce phénomène de développement de résistances bactériennes.

L'exemple du pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est à ce titre intéressant. L'association entre une utilisation importante d'antibiotiques et le développement de résistances de cette bactérie est démontrée [208]. De fait, le développement de cette résistance a été variable selon les pays. En 1998, la prévalence de pneumocoques résistants à la pénicilline était de 43% pour la France contre 7% pour l'Allemagne, deux pays proches géographiquement et en termes d'offre de soin. Parallèlement, comme il a été dit plus haut, la consommation d'antibiotiques en France a été trois fois supérieure à celle de l'Allemagne dans la période 1985-1997 [50]. A la suite d'une série de mesures visant à diminuer les prescriptions d'antibiotiques en France [204], la prévalence de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline était descendue à 30% en 2008 [209].

Face à ce problème, des actions ont été entreprises en France depuis le début des années 2000, dans le but d'essayer de limiter les prescriptions d'antibiotiques et diminuer ainsi la prévalence des résistances bactériennes [210]. L'assurance maladie a notamment effectué des campagnes auprès du public, qui ont significativement contribué à la baisse du niveau des consommations en ville [205].

En 2010, l'AFSSAPS, dans une lettre aux professionnels de santé, résumait ainsi le problème [207] :
« *Il faut réduire la pression de sélection due aux antibiotiques prescrits inutilement et en ce sens, la notion de «bon usage » des antibiotiques doit être élargie à la notion de «moindre usage ». Chaque gramme d'antibiotique consommé induit une pression de sélection sur les bactéries de la flore digestive et concourt à l'émergence et à la diffusion de bactéries résistantes (...). D'une façon générale, les stratégies de prise en charge doivent nécessairement s'affiner, notamment en termes de choix de l'antibiotique (préférence pour les antibiotiques ayant un spectre antibactérien étroit) et de modalités d'utilisation (optimisation de la durée de traitement, réévaluation de la conduite à tenir…).*
Respecter le bon usage des antibiotiques, c'est préserver leur efficacité pour les générations actuelles et futures. Ceci est d'autant plus important que la perspective d'arrivée prochaine de nouveaux traitements est limitée. Cet effort est d'autant plus indispensable au niveau national que la France reste un des plus grands pays consommateurs d'antibiotiques en Europe, avec en corollaire une résistance aux antibiotiques élevée. »

IV.2.2.3.1.4 Eléments d'explication sur cette (autre) particularité française :

Comme pour les problématiques des paragraphes précédents, la sur-prescription des antibiotiques en France et son corollaire, à savoir une plus forte prévalence des résistances bactériennes, est bien entendue multifactorielle. L'aspect culturel de la prescription médicamenteuse en France, la formation initiale des médecins,... expliquent certainement en partie ces différences.
A nouveau, il est légitime de se demander si les messages de l'industrie pharmaceutique ne pourraient pas, eux aussi, contribuer à « pousser à la prescription » des antibiotiques.
Une étude américaine de 1992 a d'ailleurs montré la responsabilité de la visite médicale sur la progression des prescriptions d'antibiotiques à large spectre (dans cette étude, il s'agissait de céphalosporines de troisième génération) [211]. En France, si ce lien n'a à priori pas encore été démontré, certaines données sont fortement en faveur de son existence.

Le graphique de la figure 8, tiré d'une étude du CREDES [36], montre ainsi l'importante corrélation entre investissements promotionnels des laboratoires pharmaceutiques et le nombre de prescriptions de macrolides.

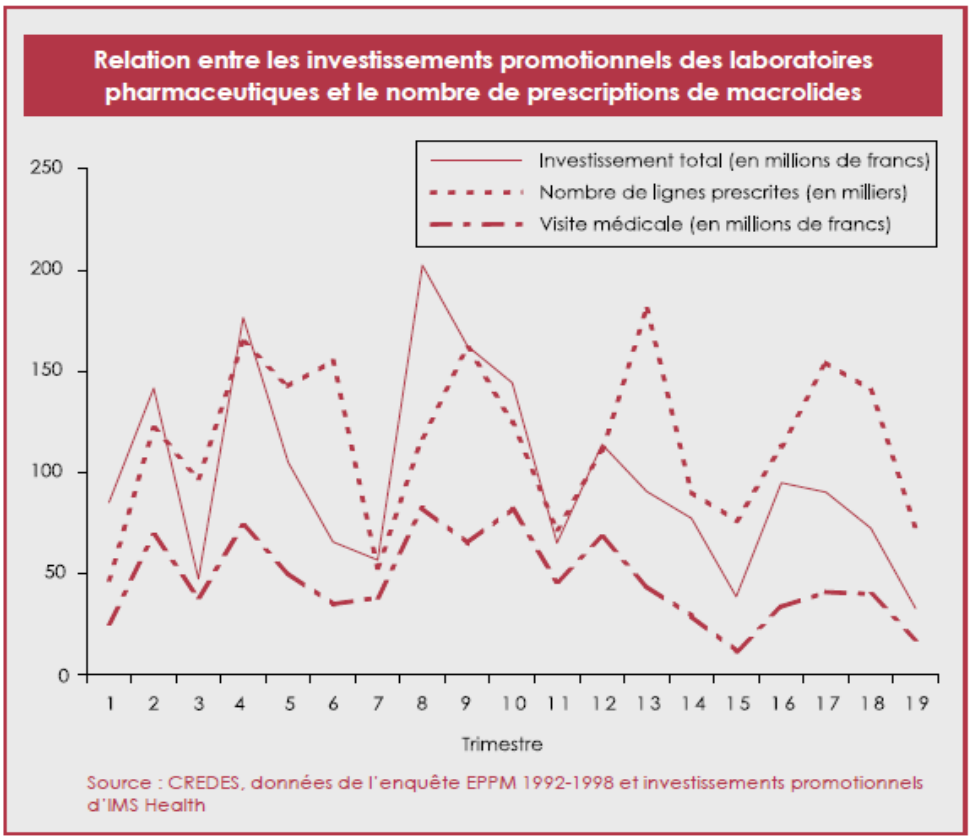


Fig. 8 [36]

IV.2.2.3.2 Exemple des trois d'antibiotiques à large spectre les plus récents utilisés en France :

Depuis l'an 2000, seuls trois nouveaux antibiotiques ont été mis à disposition des médecins généralistes français pour une prescription ambulatoire [205] : deux appartenant à la famille des fluoroquinolones (de la classe des quinolones), la *moxifloxacine* (Izilox®) et la *lévofloxacine* (Tavanic®), et un apparenté à la classe des macrolides, la *télithromycine* (Ketek®).

Ces trois antibiotiques sont d'une part des antibiotiques à large spectre, et d'autre part, d'après les données graphiques de 2002 de la référence 204, ils ont une consommation plus importante en France que dans d'autres pays européens.
En simplifiant le propos, ils sont plus prescrits en France que dans d'autres pays européens qui ont un niveau sanitaire proche sans que cela ne réponde à un impératif sanitaire particulier, majorant ainsi pour la France le risque de développement de bactéries résistantes par rapport à ses voisins.

Le niveau de consommation de ces trois antibiotiques a d'ailleurs retenu l'attention des autorités sanitaires. Entre 1999 et 2009, l'AFSSAPS note que les macrolides constituent la seconde grande classe la plus consommée, et que la consommation des quinolones a fortement progressé [205]. Cette augmentation est préoccupante car elle sélectionne plus facilement les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu.
En ce qui concerne les quinolones, ce problème concerne tout particulièrement les nouvelles fluoroquinolones dites « anti-pneumococciques » (dont la *moxifloxacine* et la *lévofloxacine*). Ces dernières ne font qu'élargir au pneumocoque l'efficacité des autres fluoroquinolones. Elles ne sont pas, d'une manière générale, recommandées en première intention à la place de l'amoxicilline pour

traiter cette bactérie, même en cas de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline [212].

Elles ont malgré tout vu leur utilisation considérablement augmenter en Europe et aux Etats-Unis [213]. Parallèlement, des taux de résistance plus élevés à cette classe d'antibiotique ont été rapportés, notamment vis-à-vis des bacilles à Gram négatif dont la résistance est en nette progression dans la majorité des pays industrialisés. De plus, l'utilisation des fluoroquinolones a été identifiée comme facteur de risque de colonisation et d'infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, à *Pseudomonas aeruginosa*, à *Acinetobacter baumannii*, aux bactéries à Gram négatif sécrétrices de bêta-lactamase à spectre élargi et aux bactéries multi résistantes.

Liant cette sur-prescription des fluoroquinolones en France à leur promotion par l'industrie pharmaceutique, ces molécules faisaient partie, comme les sartans, des médicaments pour lesquels une réduction du nombre de visites médicales était demandée par le CEPS [175]. Et comme pour les sartans, cette réduction n'a pas été respectée par une entreprise qui a été sanctionnée en 2007 [176], avant que cette sanction ne soit également annulée par le Conseil d'Etat [89].
Cela montre à nouveau l'importance qu'accordent les industries pharmaceutiques à la vente de cette classe thérapeutique.

En raison de leur impact sur l'écologie bactérienne, l'utilisation de ces molécules n'est donc pas à banaliser. D'autant plus que dans la majorité des cas, ce ne sont pas des molécules de première intention.

Un résumé de leurs indications et de leurs recommandations de bon usage permettra de se faire une idée de leur place dans l'arsenal thérapeutique anti-bactérien et de leurs conditions d'utilisation.

IV.2.2.3.2.1 Tavanic® (*lévofloxacine*) :

La *lévofloxacine* est un antibiotique de la famille des fluoroquinolones, elles-mêmes de la classe des quinolones. Cette molécule a été mise sur le marché en France en 2000.

Ses caractéristiques et indications sont [214, 215] :

- sinusites aiguës :
  - sinusites à haut risque de complications (frontales, fronto-éthmoïdales et sphénoïdales)
  - sinusites maxillaires aiguës après échec d'une première antibiothérapie (en première intention : association amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines orales de deuxième génération (céfuroxime-axétil) et certaines céphalosporines orales de troisième génération (cefpodoxime-proxétil, céfotiamhexétil), et en cas de contre-indication aux bêta-lactamines : la pristinamycine ou la télithromycine).

- exacerbations aiguës des bronchites chroniques :
  - en première intention comme une des alternatives du traitement de référence (*amoxicilline-acide clavulanique*) en cas d'insuffisance respiratoire ou en cas d'exacerbations fréquentes (> 4 épisodes l'année précédente).
  - en deuxième intention comme une des alternatives possibles du traitement de référence (*amoxicilline-acide clavulanique*)

- pneumopathies communautaires :
  - Chez l'adulte présumé sain sans signe de gravité, lorsqu'il y a doute sur l'étiologie entre une pneumonie à pneumocoque et à bactéries « atypiques », la *lévofloxacine* peut être prescrite, mais uniquement en seconde intention, en cas d'intolérance ou de contre-

indication aux antibiotiques recommandés en première intention, à savoir l'*amoxicilline*, *pristinamycine* ou la *télithromycine*. Il est bien précisé qu'en raison des risques écologiques, il est préférable de ne pas utiliser les fluoroquinolones chez l'adulte sans facteur de risque.

- Chez l'adulte de plus de 65 ans et/ou comorbidité sans signe de gravité, l'antibiothérapie est à discuter entre l'association a*moxicilline-acide clavulanique*, une céphalosporine de troisième génération injectable, ou une fluoroquinolone anti-pneumococcique (dont la *lévofloxacine*)

– pyélonéphrites aiguës et prostatites aiguë bactériennes :
  - Les fluoroquinolones recommandées sont la *ciprofloxacin*e, l'*ofloxacine*, et la *lévofloxacine*, cette dernière n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prostatite par rapport aux autres fluoroquinolones [216].

A ces indications très ciblés, s'ajoutent des restrictions dont il est bon de tenir compte lorsque plusieurs molécules sont utilisables [216] :

– la *lévofloxacine* ne doit pas être prescrite si le malade a reçu une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, dans les 3 derniers mois.
– il est recommandé de l'utiliser avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes)
– il est recommandé de l'utiliser avec prudence chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale en raison d'un risque accru de tendinopathies.

Une adaptation de la dose par rapport à la fonction rénale limite également la facilité d'emploi par rapport à d'autres molécules. Enfin, certains effets indésirables graves (troubles neuropsychiatriques, convulsion, de rares troubles du rythme cardiaque) [217] sont à mettre dans la balance lorsque la *lévofloxacine* n'est qu'un choix parmi d'autres.

IV.2.2.3.2.2 Izilox® (*moxifloxacine*) :

La *moxifloxacine* est également un antibiotique de la famille des fluoroquinolones. Cette molécule a été mise sur le marché en France en 2002.

Ses caractéristiques et indications sont [218, 219]:

– pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères
  - dans cette indication, les études comparant *moxifloxacine* versus *amoxicilline* ou *clarithromycine* ont eu des taux de succès clinique et bactériologique comparables.
  - il n'y a pas lieu de prescrire une fluoroquinolone anti-pneumococcique (dont la *moxifloxacine*) en première intention, sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication aux antibiotiques de première intention tels que l'*amoxicilline*, les macrolides, la *pristinamycine* ou la *télithromycine*. En raison des risques écologiques, il est préférable de ne pas utiliser les fluoroquinolones chez l'adulte sans facteur de risque.
  - chez les patients à risque, après échec d'un traitement de première intention (association *amoxicilline-acide clavulanique*, ou *ceftriaxone*), ou en cas d'intolérance aux bêta-lactamines la *moxifloxacine* occupe une place notable. Elle peut également être prescrite en première intention chez ces patients.
  - depuis 2008, en raison du risque de survenue d'effets indésirables hépatiques (hépatite fulminante pouvant aboutir à une insuffisance hépatique), les indications

ont été restreintes et la *moxifloxacine* doit être désormais réservé au traitement des pneumonies communautaires au seul cas où un autre antibiotique ne peut pas être utilisé [219].

- exacerbations aiguës de bronchite chronique
  - Dans cette indication, les études comparant *moxifloxacine* versus association *amoxicilline-acide clavulanique*, *azithromycine*, *céfuroxime-axétil*, ou *clarithromycine* ont eu des taux de succès cliniques et bactériologiques comparables. La *moxifloxacine* ne présente au final pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles
  - en deuxième intention comme une des alternatives possibles du traitement de référence (*amoxicilline-acide clavulanique*)
  - en première intention comme une des alternatives du traitement de référence (*amoxicilline-acide clavulanique*) en cas d'insuffisance respiratoire
  - à nouveau, depuis 2008, en raison du risque de survenue d'effets indésirables hépatiques, les indications ont été restreintes et la *moxifloxacine* ne doit être utilisée dans le traitement d'une exacerbation aiguë de bronchite que lorsque qu'un autre antibiotique ne peut être utilisé ou a échoué [220].

- sinusites aiguës bactériennes correctement documentées
  - Dans cette indication, une étude ayant comparé la *moxifloxacine* versus *céfuroxime-axétil* a démontré une équivalence d'efficacité entre les traitements. La *moxifloxacine* ne présente au final pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles
  - la *moxifloxacine* doit être réservé aux traitements des sinusites à haut risque de complications (frontales et sphénoïdales) et dans le traitement des sinusites maxillaires aiguës après échec d'une première antibiothérapie
  - là encore, depuis 2008, en raison du risque de survenue d'effets indésirables hépatiques, les indications ont été restreintes et la *moxifloxacine* ne doit être utilisée que lorsque qu'un autre antibiotique ne peut être utilisé ou a échoué [219].

Comme pour la *lévofloxacine*, des restrictions s'ajoutent :

- la *moxifloxacine* ne doit pas être prescrite si le malade a reçu une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, dans les 3 derniers mois.
- il est recommandé de l'utiliser avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes)
- il est recommandé de l'utiliser avec prudence chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale en raison d'un risque accru de tendinopathie [219, 221].

Par rapport à la *lévofloxacine*, les indications ont au final été encore plus restreintes à cause des effets secondaires. Le risque de survenue d'effets indésirables hépatiques évoqués plus haut n'est pas seul en cause. La pharmacovigilance a averti en 2008 les professionnels de santé d'un risque de survenue d'un allongement de l'espace QT supérieur à celui d'autres fluoroquinolones (*ofloxacine*, *lévofloxacine*, *ciprofloxacin*e), de réactions cutanées bulleuses à type de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell [222].

IV.2.2.3.2.3 Ketek® (*télithromycine*) :

La *télithromycine* est un antibiotique apparenté aux macrolides. Cette molécule a été mise sur le marché en France en 2002.

Ses caractéristiques et indications sont, chez les patients âgés de 18 ans et plus [223]:

- pneumonies communautaires, de gravité légère ou modérée :
  - L'efficacité clinique et bactériologique de la *télithromycine* est comparable à celle des comparateurs (*amoxicilline* et *clarithromycine*) pour l'ensemble des patients et pour les sous-groupes de plus ou moins de 65 ans et chez les patients ayant un facteur de risque (tabagisme, insuffisance cardiaque, coronaropathie, diabète, alcoolisme, corticothérapie). La *télithromycine* est au final une alternative aux traitements par bêta-lactamines lorsque celles-ci ne peuvent être utilisées
  - Les formes sévères de pneumonie aiguë communautaire ne relèvent pas d'un traitement par *télithromycine*.

- exacerbations aiguës des bronchites chroniques :
  - L'efficacité clinique et bactériologique de la *télithromycine* est comparable à celle des comparateurs (*amoxicilline/ac.clavulanique*, *céfuroxime-axétil*) pour l'ensemble des patients et pour les sous-groupes de plus ou moins de 65 ans et chez les patients ayant un facteur de risque (tabagisme, insuffisance cardiaque, coronaropathie, diabète, alcoolisme, corticothérapie). La *télithromycine* n'apporte au final pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres traitements et est une plutôt une alternative aux bêta-lactamines lorsque celles-ci ne peuvent être utilisées

- sinusites aiguës :
  - L'efficacité clinique et bactériologique de la *télithromycine* est comparable à celle des comparateurs (*amoxicilline/ac.clavulanique*, *céfuroxime-axétil*) pour l'ensemble des patients et pour les sous-groupes de plus ou moins de 65 ans et chez les patients ayant un facteur de risque (tabagisme, insuffisance cardiaque, coronaropathie, diabète, alcoolisme, corticothérapie). La *télithromycine* n'apporte au final pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres traitements et est une plutôt une alternative aux bêta-lactamines lorsque celles-ci ne peuvent être utilisées

- angines/pharyngites, dues au streptocoque bêta hémolytique du groupe A :
  - l'efficacité clinique et bactériologique de la *télithromycine* est comparable à celle des traitements habituels (pénicilline V, *clarithromycine*) et n'est à utiliser qu'en alternative au traitement par une bêta-lactamine, lorsque celui-ci ne peut-être utilisé.
  - la *télithromycine* n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux macrolides

Au niveau des effets indésirables, le RCP mentionne que la *télithromycine* peut induire un allongement modeste de l'espace QT, et que, dans les études réalisées dans les angines et pharyngites, l'incidence de survenue d'effets indésirables (diarrhée, nausée, vomissement, vertige et vision floue) est supérieure sous *télithromycine* que sous comparateurs (pénicilline et *clarithromycine*) [223].

En 2007, à la suite de la notification d'effets indésirables, les RCP ont été modifiés avec le renforcement des mises en garde et précautions d'emploi concernant des effets hépatiques graves, des aggravations de myasthénie, des pertes de connaissance transitoires, et des troubles visuels temporaires. Les indications de la *télithromycine* ont alors été restreintes, en demandant à ce que soit favorisé, dans la mesure du possible et en fonction du niveau de la résistance, l'usage d'autres

antibiotiques en première intention pour le traitement des bronchites, sinusites et angines/pharyngites [224, 225].

IV.2.2.3.3 Conclusion :

Ces trois spécialités ont finalement une place assez restreinte dans l'arsenal thérapeutique antibactérien du médecin généraliste, en raison de leurs effets indésirables propres, des perturbations de l'écologie bactérienne que leur usage provoque par le développement de résistances, et parce qu'il existe le plus souvent des alternatives à leur utilisation, quelle que soit l'indication.
Pourquoi sont-ils alors plus utilisés en France que dans des pays voisins, et pourquoi leur usage continue-t-il à se développer, en-dehors de toute nécessité sanitaire, au risque de voir des résistances bactériennes se développer ?
Certains indices évoqués plus haut peuvent faire penser que la promotion de ces spécialités par l'industrie pharmaceutique joue un rôle non négligeable dans cette croissance injustifiée.

En conclusion, il est intéressant de voir si les médecins les plus ouverts aux messages promotionnels de l'industrie pharmaceutique ont une proportion de prescription de ces trois spécialités (Tavanic®, Izilox®, et Ketek®) par rapport aux autres antibiotiques, supérieure à celle de leurs confrères.

IV.3 Analyse des résultats

IV.3.1 Questionnaire :

IV.3.1.1 Description :

Malgré la randomisation, l'échantillon des médecins n'est pas totalement représentatif et les résultats ne peuvent pas être généralisés. Cependant, les hommes sont largement majoritaires, et plutôt âgés, ce qui correspond à la tendance en Bretagne [150] et en France [226].

Les médecins de ce panel exercent plutôt en groupe (55,9%), et sont très majoritairement conventionnés en secteur 1 (94,4% dans notre échantillon, contre 90% au niveau national [227]). Ils sont essentiellement installés en milieu urbain, ce qui semble logique en termes de densité de population.
Une minorité (31,3%) a une autre activité médicale en-dehors de son cabinet libéral, et une proportion encore plus faible (11,2%) participe à la filière universitaire de médecine générale.
Ils travaillent environ 9 demi-journées par semaine, soit 4 jours 1/2. Ils voient en moyenne 26 patients par jour, et passent une vingtaine de minute avec chacun.

En ce qui concerne les habitudes de formation, peu de médecins participent à des groupes de pairs (14,5%) ou à des groupes qualité (19,6%). En revanche, beaucoup participent à des programmes de FMC (83,8%), rejoignant en cela l'obligation légale et déontologique de formation qui leur est faite. Cela veut également dire que plus de 15% des médecins ne satisfont pas à cette obligation...
Concernant la presse médicale, il s'agit là d'un moyen d'information apprécié, comme le montraient des études françaises précédemment évoquées [58, 59]. Elle est cependant plus lue sous sa forme gratuite (79,9%) que payante (54,2%).

Les médecins utilisent assez facilement Internet puisque 43,6% disent l'utiliser souvent quand seulement 5% n'en ont jamais l'usage. Les Logiciels d'Aide à la Prescription n'ont par contre pas encore les faveurs des médecins avec seulement 35,2% d'utilisateurs.
L'avis des confrères reste un moyen apprécié d'information avec plus de 90% des médecins qui y ont recours « parfois » ou « souvent ».
Enfin, une petite majorité d'entre eux (54,2%) ont un diplôme complémentaire (capacité, diplôme universitaire, diplôme inter-universitaire).

Au niveau de leurs rapports avec l'industrie pharmaceutique, les médecins reçoivent en grande majorité (82,7%) des visiteurs médicaux. Seuls 17,3% des médecins refusent de les recevoir, rejoignant ainsi les résultats des autres études françaises à ce sujet qui retrouvent des chiffres variant entre 10% et 19% [60, 76, 133, 143].

Ils sont un peu moins nombreux à participer à des repas organisés et payés par les laboratoires (61,5%), et beaucoup moins participent à des congrès (36,9%).

La crédibilité accordée aux informations délivrées par l'industrie pharmaceutique n'est pas fameuse, puisque sur une échelle de crédibilité allant de 0 à 5 (0 = aucune crédibilité, jusque 5 = confiance totale), la moyenne des réponses n'est que de 1,9.
On retrouve finalement là l'ambiguïté décrite au paragraphe VI.4 de la Première Partie, avec des médecins qui sont ouverts à l'information issue des laboratoires pharmaceutiques, tout en accordant peu de crédibilité à cette information.

En revanche, les médecins se sentent peu influencés par ces messages en provenance des laboratoires puisque sur une échelle d'influence allant de 0 à 5 (0 = aucune influence, jusque 5 = complètement influencé), la moyenne des réponses est de 1,9. Parmi les médecins estimant être un minimum influencés, seulement une courte majorité estime que cette influence s'exerce dans le sens des recommandations.

Ce qui veut dire que pour presque la moitié des médecins qui ont au moins un contact « volontaire » avec l'information issue de l'industrie pharmaceutique (visite médicale, repas, congrès) et qui se sentent influencés, cette information dévie leurs prescriptions des recommandations de bonnes pratiques.

IV.3.1.2 Rapport à la visite médicale :

Lorsque les différents facteurs sont testés par rapport à la fréquence de réception des visiteurs médicaux, seuls cinq ont un lien statistique en analyse bi variée :

- l'année d'installation : plus un médecin est installé depuis longtemps, plus il a tendance à recevoir de visiteurs médicaux. Ceci pourrait traduire un âge plus élevé de ces praticiens. De fait, les résultats concernant l'âge montrent une moyenne d'âge des praticiens plus élevée dans les 3 groupes recevant le plus de visiteurs médicaux (de 53 à 56,9 ans, contre 52 à 52,3 ans pour les autres praticiens), sans toutefois atteindre le seuil significatif (p=0,09).

- la durée d'une consultation : plus un médecin reçoit de visiteurs médicaux, moins il passe de temps avec chaque patient

- le nombre de patients vus par jour : probable corollaire du résultat précédent, plus un médecin reçoit de visiteurs médicaux, plus il voit de patients dans une journée

- la lecture de la presse médicale gratuite : plus un médecin reçoit de visiteurs médicaux, plus il lit la presse médicale gratuite

- la lecture de la presse médicale payante : à l'opposé du résultat précédent, plus un médecin reçoit de visiteurs médicaux, moins il lit la presse médicale payante

En analyse multi variée, seule la lecture de la presse médicale gratuite reste statistiquement associée à la fréquence de réception des visiteurs médicaux.

Le sexe et l'âge des médecins ainsi que les autres conditions d'exercice et les autres habitudes de formation ne sont pas associés à la fréquence de la visite médicale.

IV.3.1.3 Conclusions :

Au final, l'analyse bi variée montre certaines tendances : les médecins qui reçoivent plus souvent des visiteurs médicaux sont des médecins installés depuis plus longtemps que leurs confrères, peut-être plus âgés, et qui voient plus de patients par jour à qui ils consacrent moins de temps par consultation. Ils ont ainsi une charge de travail plus importante.
Ils lisent plus la presse médicale gratuite que leurs confrères, mais moins de titres payants.

L'analyse multi variée ne confirme que la relation positive avec la lecture de la presse médicale gratuite.

Deux éléments intéressants ressortent de ces résultats, qui recoupent des notions évoquées dans la Première Partie.

Tout d'abord le lien entre fréquence de réception des visiteurs médicaux et charge de travail, c'est-à-dire le fait de recevoir plus de patients par jour mais de leur consacrer moins de temps. Dans le paragraphe I.2.4 de la Première Partie, l'hypothèse suivante était émise : « grosse charge de travail = moins de temps passé avec chaque patient = recours à la prescription médicamenteuse plus fréquente car moins chronophage que des explications ». D'après les résultats du présent travail, les médecins qui prescrivent le plus sont aussi ceux qui sont classés dans les groupes où les visiteurs médicaux sont le plus fréquemment reçus (cf. paragraphe III.2.3 de la Seconde Partie).
L'hypothèse précédente pourrait être complétée ainsi : « grosse charge de travail = moins de temps passé avec chaque patient = recours à la prescription médicamenteuse plus fréquente car moins chronophage que des explications = réception plus fréquente des visiteurs médicaux dont le travail est de présenter des médicaments ».
A ceci pourrait s'ajouter le fait que recevoir des visiteurs médicaux prend du temps, et augmente par conséquent la charge de travail.
Peut-on parler d'un début de cercle vicieux ?

Seconde notion intéressante, le lien avec les différentes presses. Le fait de s'abonner à une revue médicale payante pourrait traduire un comportement plus « actif » dans la recherche d'informations scientifiques. A l'inverse, le fait de se contenter de titres reçus gratuitement pourrait s'apparenter à une réception « passive » d'information. Cette « passivité » peut se retrouver également dans la réception des visiteurs médicaux, ce vecteur d'information ne demandant pas beaucoup d'effort de la part du médecin, contrairement par exemple à la participation à des groupes qualité, à l'obtention d'un diplôme universitaire, etc...
Sans préjuger du degré de lecture de ces deux types de presse, il semble tout de même y avoir d'un côté des médecins « passifs » dans leur recherche d'informations (réception des visiteurs médicaux

et presse gratuite), et de l'autre des médecins plus « actifs » (refus ou limitation de la visite médicale, « efforts » d'abonnements payants).
De plus, la presse médicale gratuite étant la plus financée par l'industrie pharmaceutique, il en découle des interrogations quant à son indépendance éditoriale et son objectivité scientifique (cf. paragraphe III.2.2.6 de la Première Partie). Les médecins les plus « passifs », qui lisent en priorité la presse gratuite et qui reçoivent plus de visiteurs médicaux, vont de cette manière être les plus exposés aux messages de l'industrie pharmaceutique. Les autres médecins semblent eux faire preuve d'une certaine méfiance, recherchant d'autres sources d'informations médicales.
La « passivité » de certains médecins dans la recherche d'informations médicales est-elle une brèche dans laquelle l'industrie pharmaceutique s'engouffre ? La recherche d'une information objective n'est-elle possible qu'en étant « actif » ?

Enfin, le mécanisme qui sous-tend le lien entre la fréquence de réception des visiteurs médicaux et l'année d'installation semble moins évident, et la littérature n'apporte pas d'information satisfaisante à ce sujet.

En ce qui concerne les informations en provenance de l'industrie pharmaceutique, les liens entre fréquence de la visite médicale d'un côté, et repas et congrès organisés et payés par les laboratoires de l'autre, ont été décrits au paragraphe IV.2.1. Ils traduisent une continuité dans adhésion des médecins aux actions proposées par les industries du médicament.
De manière assez logique, les médecins recevant le plus les visiteurs médicaux sont ceux qui ont la « moins mauvaise » opinion de la crédibilité des messages scientifiques de ces informations, même si celle-ci ne dépasse pas une moyenne d'estimation de 2,5 sur une échelle allant jusque 5. Il n'y a par contre pas d'association statistique entre le fait de recevoir des visiteurs médicaux et le fait de se sentir influencé par les laboratoires.

IV.3.2 Prescriptions :

L'interprétation des résultats obtenus pour chaque critère a été détaillée dans le paragraphe III.2. Les résultats des critères choisis vont tous dans le sens de l'hypothèse de départ.
L'anonymisation fait que ces résultats ne peuvent pas être directement relié à la fréquence de la visite médicale, mais uniquement au fait de se trouver dans un groupe dont les médecins reçoivent plus ou moins fréquemment des visiteurs médicaux.

IV.3.2.1 Coûts des prescriptions :

Le coût annuel moyen de prescriptions par médecin augmente significativement avec le fait de se trouver dans un groupe qui reçoit plus fréquemment des visiteurs médicaux. Pour une moyenne minimale de 72 726 € dans le groupe 2, la moyenne maximale de 189 386 € est obtenue par le groupe 5.

Le nombre de consultation évolue dans le même sens, ce qui est en accord avec le lien mis en évidence par le questionnaire entre le nombre de patients vus par jour et la fréquence à laquelle les visiteurs médicaux sont reçus.

Lorsque l'on fait le rapport de ces deux données, on obtient le coût moyen d'une prescription. Là encore, il existe un parallélisme entre les groupes et l'évolution de ces coûts.
Le fait de se trouver dans un groupe dont les médecins reçoivent plus fréquemment des visiteurs médicaux est au final significativement associé à un coût moyen de prescription par ordonnance plus élevé.

Ce résultat a toutefois une limite. N'ayant pas recueilli de données concernant l'âge moyen de la clientèle des médecins, le hasard peut faire que les médecins classés dans les groupes recevant le plus de visiteurs médicaux ont une clientèle plus âgée. Ceci entraînerait un biais puisque les ordonnances des personnes âgées sont plus onéreuses que celles de patients plus jeunes (cf. paragraphe I.3.2 de la Première Partie). L'augmentation de la prévalence des pathologies avec l'âge est évidemment à la base de cette différence.
Un autre biais pouvant être évoqué est la part de responsabilité des spécialistes et des médecins hospitaliers. Le hasard peut en effet faire que les médecins classés dans les groupes recevant le plus de visiteurs médicaux sont également les médecins dont les correspondants locaux, spécialistes ou médecins hospitaliers, sont plus enclins à initier des traitements onéreux. De la même manière, le hasard peut faire que les patients bénéficiant de traitements à prescription restreinte (qui sont souvent des spécialités onéreuses) sont plus fréquemment suivis par les médecins classés dans les groupes recevant le plus de visiteurs médicaux.

Parmi ces biais, celui de l'âge des patients est toutefois éliminé par la seconde requête concernant les prescriptions des IEC et des sartans.
Si les prescriptions de chacune de ces familles d'anti-hypertenseurs augmentent de manière statistiquement significative avec les groupes (donnée probablement en lien avec l'évolution du nombre de consultations), le hasard aurait pu placer les médecins qui ont dans leur clientèle plus de patients hypertendus que leurs confrères dans les groupes où la réception des visiteurs médicaux est la plus importante.

Cependant, même si cela pouvait se vérifier, rien ne justifie le fait que ces médecins aient un rapport de prescription sartans/ IEC plus élevé que leurs confrères. Autrement dit, lorsqu'ils ont le choix entre prescrire un sartan ou un IEC, ils choisiront plus facilement un sartan que leurs confrères, sans que cela ne soit justifié d'un point de vue clinique.

Seules deux choses pourraient interférer avec ces résultats. D'une part que les patients ayant un effet indésirable à type de toux sous IEC soient suivis principalement par les médecins des groupes recevant le plus de visiteurs médicaux. D'autre part que ces mêmes médecins soient plus volontiers en contact avec des spécialistes ou des hospitaliers prescrivant préférentiellement des sartans, les généralistes se contentant alors de renouveler les traitements (par contre les prescriptions restreintes ne peuvent plus entrer en compte puisque sartans et IEC peuvent être initiés par tout médecin).
Ces associations semblent très hypothétiques, d'autant plus que la visite médicale apporte une explication claire à cette sur-prescription relative des sartans, de par l'importance de la place qui leur est accordée dans les messages promotionnels en provenance de l'industrie pharmaceutique (cf. paragraphe IV.2.2.1.3).

Il est intéressant de noter que cette sur-prescription des sartans touche tous les groupes, même si elle est plus importante chez les médecins qui se situent dans des groupes recevant plus souvent des visiteurs médicaux. Aucun groupe n'a un rapport de prescription inférieur à 1, c'est-à-dire que les médecins prescrivent plus de sartans que d'IEC. Si les recommandations (tant françaises qu'internationales) étaient respectées, ce rapport devrait être inverse.

Au final, pour un médecin, se trouver dans un groupe où les visiteurs médicaux sont plus fréquemment reçus augmente de manière statistiquement significative la probabilité d'avoir des prescriptions plus onéreuses que ses confrères. Ce résultat n'est pas une surprise et a déjà été retrouvé en France [133] et à l'étranger [130]. Même les industriels du médicament, par la voix du président du LEEM, reconnaissent que les médecins qui reçoivent le plus de visiteurs médicaux ont des prescriptions plus onéreuses [228].

IV.3.2.2 Iatrogénie :

Le nombre de spécialités prescrites par an et par médecin augmente significativement avec le fait de se trouver dans un groupe où les médecins reçoivent plus de visiteurs médicaux. Pour une moyenne minimale de 7 071 spécialités prescrites dans le groupe 2, la moyenne maximale de 12 828 spécialités est obtenue par le groupe 5.

Le nombre d'ordonnances rédigées évolue dans le même sens, ce qui recoupe à la fois les données sur le nombre de consultations du paragraphe précédent (la grande majorité des consultations se terminant en France par une prescription [158]), et le lien mis en évidence par le questionnaire entre le nombre de patients vus par jour et la fréquence à laquelle les visiteurs médicaux sont reçus.

Le rapport entre ces deux données donne le nombre moyen de spécialités prescrites par ordonnance. A nouveau, le fait de se trouver dans un groupe dont les médecins reçoivent plus fréquemment des visiteurs médicaux est significativement associé à un nombre plus élevé de spécialités prescrites par ordonnance. Ce résultat a déjà été retrouvé dans des études étrangères [130], mais en France le travail de thèse déjà cité [133] ne retrouvait pas cette association.
En d'autres terme, le risque de poly-médication évolue parallèlement au nombre de visiteurs médicaux reçus.

Comme pour le coût moyen des prescriptions par ordonnance, la validité de ce résultat est limitée par l'absence de données concernant l'âge et le genre de la clientèle. Le hasard peut faire que les médecins classés dans les groupes recevant le plus de visiteurs médicaux aient une clientèle plus âgée et/ou plus féminine. Ceci entraînerait un biais puisque les personnes âgées et les femmes se voient prescrire plus de médicaments que les patients plus jeunes et que les hommes (cf. paragraphe I.3.1 et I.3.2 de la Première Partie). L'augmentation de la prévalence des pathologies en fonction de l'âge est à nouveau à la base de la différence observée pour le critère de l'âge. En revanche, la différence en fonction du sexe est plus incertaine et moins clairement expliquée.
Comme pour les coûts de prescriptions, la question de la part de responsabilité des spécialistes et des hospitaliers locaux peut être soulevée.

En ce qui concerne les prescriptions de *pioglitazone* et de gliptines, les biais âge et sexe des patients sont à nouveau éliminés par le rapport des prescriptions de ces molécules sur les prescriptions de la famille des anti-diabétiques oraux dans son ensemble. Ce rapport permet également de ne pas être gêné par la part de diabétiques au sein des clientèles, puisque ce n'est pas la consommation isolée d'un type de molécule qui est analysée.

Pour la *pioglitazone*, seule la première période est analysable, c'est-à-dire avant tout problème concernant la famille des glitazones (soit avant la suspension de l'AMM de la *rosiglitazone*). Par la suite, le faible volume des prescriptions de ces molécules qui n'était déjà pas important empêche toute analyse des résultats.
Pour cette première période, les résultats indiquent que les médecins qui se trouvent dans des groupes recevant le plus de visiteurs médicaux avaient un rapport de prescription *pioglitazone*/ anti-diabétiques oraux supérieur à leur confrères. En d'autres termes, lorsqu'ils ont eu le choix entre plusieurs anti-diabétiques oraux, ils ont été plus enclins que leurs confrères à choisir la *pioglitazone*, même si ce choix restait mineur.
Par extension, ces médecins auront finalement plus souvent exposé leurs patients au risque de cancer de la vessie (puisque c'est la raison pour laquelle l'AMM de cette molécule a été suspendue) que les médecins se situant dans les groupes où les visiteurs médicaux sont moins fréquemment reçus.
La seule incertitude pesant sur ce résultat est liée au fait que ces même médecins aient pu adresser

leurs patients plus fréquemment à des spécialistes qui initiaient préférentiellement la *pioglitazone*, se contentant par la suite de renouveler l'ordonnance.

Le raisonnement, ainsi que les résultats et leurs limites, sont les mêmes pour les prescriptions de gliptines que pour les prescriptions de *pioglitazone*.
Les médecins qui se trouvent dans les groupes recevant plus fréquemment les visiteurs médicaux sont plus enclins à prescrire des gliptines que leurs confrères. Les implications sont toutefois différentes, puisqu'il ne s'agit pas cette fois d'un risque avéré mais d'une incertitude sur le long terme. La conclusion concrète est ici que ces médecins exposent plus leurs patients à d'éventuels risques sur le long terme que leurs confrères.

Au final, les résultats montrent que le risque iatrogénique augmente de manière statistiquement significative avec le fait d'être dans un groupe dont les médecins reçoivent de manière plus fréquente les visiteurs médicaux.
Ce risque se traduit dans cette étude par une augmentation de la poly-médication, et par une augmentation des prescriptions de molécules finalement retirées du marché en raison d'un risque sanitaire ou dont la balance bénéfice/ risque est incertaine à long terme.

IV.3.2.3 Santé publique :

Les résultats concernant les antibiotiques vont globalement dans le même sens que pour les molécules anti-hypertensives et les anti-diabétiques. Le rapport des prescriptions des 3 spécialités (Tavanic®, Izilox®, et Ketek®) sur les prescriptions d'antibiotiques oraux augmentent significativement avec le fait de se trouver dans un groupe recevant plus fréquemment les visiteurs médicaux.

Comme il s'agit d'un rapport au sein d'une même famille de médicaments, les caractéristiques des patients n'ont aucune raison d'entrer en ligne de compte.
De plus, le biais spécialiste/ médecin hospitalier est cette fois éliminé puisque ces traitement sont ponctuels et n'ont généralement pas à être renouvelés. Par conséquent leur initiation, peut-être à de rares exceptions près, est exclusivement du fait des médecins généralistes.

Au final, les résultats montrent que la probabilité pour un médecin de prescrire un de ces 3 antibiotiques à large spectre augmente avec le fait d'être dans un groupe où les médecins reçoivent de manière plus fréquente les visiteurs médicaux. En d'autres termes, les prescriptions de ces médecins vont majorer le risque de développement de résistances bactériennes en comparaison avec les prescriptions de leurs confrères qui sont classés dans des groupent où les médecins reçoivent moins de visiteurs médicaux.

IV.3.2.4 Résumé des données :

En résumé, plus un médecin a été classé dans un groupe ou la fréquence de réception des visiteurs médicaux est élevée, plus ses prescriptions auront de probabilité d'être :

- onéreuses : augmentation du coût moyen d'une prescription, augmentation du rapport de prescription sartans/ IEC
- iatrogènes ou de bénéfice incertain pour le patient : augmentation de la poly-médication, augmentation de la prescription de *pioglitazone*, augmentation de la prescription de gliptines
- à risque de favoriser le développement de résistances bactériennes : augmentation de la prescription d'antibiotiques à large spectre.

Les données ne semblent pas indiquer de seuil de fréquence de réception de la visite médicale à partir de laquelle les prescriptions seraient « perturbées », mais ce travail n'a pas été conçu pour rechercher un tel seuil.
Certains biais ou facteurs confondants pourraient perturber ces résultats. Le tableau ci-dessous les synthétise en fonction des différentes requêtes.

	Biais et facteurs confondants possibles			
	Age des patients	Sexe des patients	Prescriptions spécialistes/ médecins hospitaliers	Survenue d'effets indésirables
Coût moyen par prescription	x		x	
Rapport de sartans/ IEC			x	x
Nombre moyen de spécialités	x	x	x	
Rapport *pioglitazone*/ ADO			x	
Rapport gliptines/ ADO			x	
Rapport 3 spécialités antibiotiques/ antibio.				

IV.3.3 Conclusions :

IV.3.3.1 Généralités :

Le lien statistique entre la fréquence de la visite médicale et les habitudes de prescription des médecins ne peut être étudié. Cette étude toutefois montre un parallélisme entre cette fréquence et des prescriptions reflétant les intérêts des firmes au détriment des intérêts des patients, des intérêts des organismes de protection sociale, et de la prise en compte de problématiques de santé publique. Autre enseignement de ce travail, les médecins, qu'ils reçoivent ou non fréquemment des visiteurs médicaux, n'ont pas le sentiment d'être très influencés par ce démarchage des laboratoires pharmaceutiques.

Pouvoir confirmer cette hypothèse par un lien statistiquement significatif serait certes intéressant. Mais est-ce indispensable pour avoir les idées claires au sujet des conséquences de la visite médicales et des autres actions marketing de l'industrie pharmaceutiques sur les prescriptions des médecins ?

La recherche bibliographique effectuée (cf. chapitre V de la Première Partie) n'a relevé qu'une seule étude où un critère parmi d'autres retrouvait un bénéfice dû à la visite médicale. Toutes les autres études obtiennent des résultats qui indiquent soit une absence d'amélioration des prescriptions par les messages en provenance des laboratoires pharmaceutiques, soit une diminution de la qualité, ou une augmentation des coûts et des volumes de ces prescriptions.

Les résultats des différentes études sont même probablement sous-évalués, puisqu'elles n'étudient généralement, et c'est le cas de cette étude, qu'un seul composant d'une campagne promotionnelle (ici la visite médicale). En réalité, un plan marketing complet intègre plusieurs vecteurs qui vont avoir un effet synergique. Un schéma intégrant plusieurs vecteurs pourrait ainsi donner des résultats plus fins avec des relations statistiques plus fortes. Encore faudrait-il pouvoir connaître avec précision les détails d'un tel plan.

De plus, le mécanisme sous-jacent est clairement identifié. Les entreprises pharmaceutiques sont des entreprises privées comme les autres qui doivent dégager des bénéfices. Elles doivent ainsi vendre le plus de médicaments possible, c'est-à-dire faire en sorte que les médecins prescrivent le plus possible. Les plans marketing sont là pour aider à assurer cet objectif. Ces plans marketing doivent être efficaces, sinon, ils ne seraient pas poursuivis. Les messages diffusés par ces campagnes marketing d'une part incitent à la prescription, ce qui n'est pas forcément dans l'intérêt des patients ni des organismes de sécurité sociale. Ces messages occultent d'autre part des données qui pourraient restreindre l'utilisation des médicaments promus pour des raisons sanitaires individuelles et collectives.
Si les moyens marketings sont efficaces, et ils doivent l'être sinon ils n'auraient pas l'importance que peut avoir par exemple la visite médicale, alors leurs conséquence ne peuvent structurellement être bénéfiques pour les patients et les organismes de sécurité sociale. Ce biais structurel était déjà mis en avant par le rapport de l'IGAS de 2007 [69].

Il est toujours possible de préciser les connaissances à ce sujet, mais les éléments disponibles (études et mécanismes) laissent peu de doute quant au résultat.

IV.3.3.2 Place de ce travail en France :

Cette étude fait partie des rares travaux français traitant de ce sujet.

Dans la revue de la littérature de 2010 détaillée au chapitre V de la Première Partie [130], sur les 58 études analysées, seules 3 ont été conduites exclusivement en France. Une quatrième a été réalisée par une équipe américaine d'économistes dans plusieurs pays dont la France. A titre de comparaison, parmi les études sélectionnées, 5 études ont été conduites aux Pays-Bas et 6 au Royaume-Uni.
La recherche complémentaire effectuée dans le cadre de ce travail n'a retrouvé que 3 autres études.

Sur les 6 travaux français consacrés à ce sujet, 3 sont issus d'un institut de santé publique [14, 30, 36], 2 sont des thèses de médecine [86, 133], et le dernier a été publiée sous forme de lettre aux éditeurs dans une revue anglophone spécialisée [134].

Au final, il semble que ce ne soit pas un sujet qui intéresse beaucoup les chercheurs (les médecins?) français. Pourtant, au regard des conséquences sanitaires et économiques, cette problématique ne mériterait pas moins d'attention que d'autres thématiques de recherche. L'affaire du Vioxx® où la visite médicale a été pointé du doigt a tout de même fait selon la FDA 30 000 morts aux Etats-Unis [91] (contre 70 officiellement en France [56], chiffre très contesté).
La jeune spécialité de médecine générale ne s'y est pour l'instant pas intéressée, alors que les médecins généralistes sont les premières cibles de la visite médicale. Peut-être est-ce là l'exemple même d'angle mort dans la recherche française qui justifie pleinement son accession au statut de spécialité médicale ?

Outre le fait que ce travail s'est intéressé à un sujet peu étudié en France, sa conception même comporte une originalité.

Si les coûts et les volumes de prescription (généralement rapportés au nombre d'ordonnance ou de patients) sont des « classiques » dans ce domaine, le fait d'étudier et de comparer des rapports de prescriptions de molécules d'une même famille thérapeutique n'a, sauf erreur, jamais été réalisé.

Ce rapport permet, comme il a été décrit plus haut, de s'affranchir d'un certain nombre de biais et de facteurs confondants.
De plus, la comparaison entre deux molécules d'une même classe thérapeutique dont les indications sont semblables mais dont les évaluations et les conséquences sont différentes, permet de relier le propos à des considérations sanitaires concrètes. Par exemple, le fait d'avoir prescrit plus facilement de la *pioglitazone* que d'autres médecins aura entraîné une exposition plus importante des patients au risque de cancer de la vessie, alors qu'aucun bénéfice ne ressortait de l'évaluation de cette molécule par rapport aux autres anti-diabétiques oraux.

IV.3.3.3 Implications :

Face aux données remettant en cause son utilité comment justifier l'importance de la visite médicale, et surtout son maintien à un tel niveau ?

Pour le LEEM [(74)], « *la visite médicale consiste à délivrer aux professionnels de santé une information médicale de qualité sur le médicament, et à en assurer le bon usage. La diffusion de cette information leur permet, en conscience et en toute indépendance, de choisir de manière éclairée la meilleure stratégie thérapeutique pour le patient, en fonction de sa situation médicale Enfin, le délégué médical participe à la maîtrise médico-économique du système de santé, en informant le corps médical sur les données économiques relatives au médicament* ».

Les données collectées par ce travail réfutent tous ces arguments.
La qualité de l'information sur le médicament est loin d'être satisfaisante, et les informations nécessaires pour en assurer son bon usage ne sont que partiellement transmises (cf. chapitre IV de la Première Partie).
Les informations transmises ne permettent pas aux médecins de choisir de manière éclairée la meilleure stratégie thérapeutique pour le patient comme le montre la quasi-absence de communication de l'ASMR (idem).
Enfin, l'action du visiteur médical entraîne une augmentation des dépenses de santé (les études citées au chapitre V de la Première Partie ainsi que les résultats de la présente étude), augmentation dont l'intérêt sur le plan sanitaire n'est pas démontré (cf. paragraphe IV.2.2.1.1.2 de la Seconde Partie).

Le Sénat américain a chiffré les surcoûts liés à l'information délivrée par les industries du médicament. Sept cent milliards de dollars, sur un budget de 2000 milliards pourraient être ainsi économisés annuellement si l'information à destination des médecins et de leurs patients était moins biaisée [(229)].

A ces travaux de recherche qui battent en brèche l'idée d'une visite médicale à but strictement scientifique, on peut ajouter ces détails, certes anecdotiques mais qui en disent long sur les buts recherchés :

- des séminaires sont régulièrement organisés par l'industrie pharmaceutique destinés à permettre aux délégués médicaux de déjouer les questions embarrassantes du corps médical [(56)]
- en France, 71% des visiteurs médicaux sont des femmes quand 62% des médecins sont des hommes [(69)]

- aux Etats-Unis, les laboratoires recrutent les visiteuses médicales parmi des anciennes pom-pom girls [230]
- selon l'IGAS [69] « *une partie non négligeable du salaire des visiteurs médicaux est liée aux primes et aux intéressements (jusqu'à 25% en plus du salaire moyen). Cette prime est vraisemblablement liée aux résultats, donc aux volumes (ou à la progression des volumes) des médicaments promus vendus, donc prescrit* ».

L'alibi scientifique de la visite médicale ne résiste tout simplement pas à l'examen des faits.
La justification même de l'intérêt de la visite médicale et de sa poursuite sous cette forme s'en trouve ainsi remise en question.

Un autre « détail » vient renforcer la problématique de cette méthode de promotion. Le médicament n'est pas un bien de consommation comme les autres, et son financement est assuré par la solidarité nationale. Ainsi, selon les chiffres du LEEM [66], la sécurité sociale est le premier financeur des dépenses de santé, avec 75,5% du financement. Cette part est encore plus importante pour les médicaments, puisque 90 % des unités et près de 93 % du marché (en chiffre d'affaires au prix fabricant) sont remboursables par les régimes sociaux [157].
Ce qui veut dire que la visite médicale, qui au mieux n'améliore pas les prescriptions des médecins, et au pire en diminue la qualité tout en en augmentant les coûts et les volumes, est indirectement financée par les caisses d'assurance maladie !
L'IGAS [69] analyse ainsi ce problème : « *si l'on rapporte le coût total moyen d'un visiteur médical (120 000 euros) au nombre de visiteurs médicaux (22 702 pour cette année 2006), on obtient un budget annuel de 2 724 240 000 euros pour ce type d'action promotionnel. Coût qui, au final, est reporté sur le prix du produit vendu, à savoir les médicaments, et donc sur les caisses d'assurance maladie en grande partie, et sur les ménages ensuite* ».

IV.3.3.4 Ouvertures :

La visite médicale en France, sous sa forme actuelle, pose un véritable problème en termes financiers, et probablement en termes de qualité des soins.

Le combat est inégal. D'un côté des médecins soumis à un flux d'informations de plus en plus important, sans formation (ou volonté) suffisante pour faire une sélection efficace. De l'autre une industrie pharmaceutique à la recherche de bénéfices vitaux qui utilise des techniques marketings de pointe, le plus souvent dissimulées sous couvert d'information. Au milieu les pouvoirs publics. Et en bout de chaîne, le patient.

Il semble indispensable que des mesures soient prises par les acteurs concernés (les laboratoires pharmaceutiques, les pouvoirs publics, les médecins) pour qu'un changement de fond survienne. Des solutions ont été proposées, certaines ont déjà été mise en œuvre, mais les améliorations recherchées ne sont pas pour l'instant au rendez-vous.

La solution idéale (et utopique) serait que le discours des visiteurs médicaux devienne scientifiquement objectif. L'information délivrée devient hiérarchisée, remettant la spécialité présentée à sa juste place dans l'arsenal thérapeutique, n'hésitant pas à faire la promotion des génériques ou de médicaments d'autres laboratoires mieux évalués. Les études qui servent de support au discours seraient basées non plus une étude unique financée par le laboratoire qui emploie le visiteur médical mais sur des revues de la littérature ou sur des méta-analyses indépendantes. Les médecins ne seraient démarchés que lorsque cela est nécessaire, par exemple lors de la mise sur le marché d'une spécialité apportant réellement un bénéfice aux patients.

Il est probable qu'une entreprise pharmaceutique qui adopterait seule cette politique de verrait ses part de marché s'effondrer au profit de ses concurrentes. Dans un secteur aussi concurrentiel que le marché du médicament, toute baisse unilatérale de pression promotionnelle aurait certainement un impact négatif pour l'équilibre financier de l'entreprise qui prendrait cette décision.

Plusieurs mesures ont été adoptées dès les années 80 pour tenter de limiter, d'améliorer et de renforcer le contrôle de la visite médicale.

Une première série de mesures visait à limiter les dépenses promotionnelles de l'industrie pharmaceutique.
En 1983 a ainsi été créée une taxe sur les dépenses de publicité (loi du 19 janvier 1983) avec une contribution au profit de la CNAMTS des industriels commercialisant des médicaments remboursables. Le but était de limiter l'évolution des dépenses marketing. Le 25 janvier 1994, un accord-cadre entre l'Etat (représenté par le Comité économique du médicament) et les industries pharmaceutiques devait permettre de réduire pour 3 ans les volumes de vente de médicaments par diminution des dépenses de promotion. En 1999, un accord sectoriel signé le 19 juillet entre l'Etat et les industriels du médicament entérinait à nouveau le principe de réduction des dépenses de promotion.
Ces buts n'ont semble-t-il pas été atteints puisque les dépenses promotionnelles de l'industrie pharmaceutique n'ont cessé de progresser [69].

Des textes concernant la visite médicale ont également été adoptés au cours des 20 dernières années.
En 1993, un Code de déontologie de la visite médicale a été adopté par l'Association des Directeurs de Réseau de Visite Médicale. En 2004, sera signée la charte de la Visite Médicale.

La publicité concernant les médicaments dans son ensemble a été l'objet de textes législatifs successifs, depuis la loi « anti-cadeaux » de janvier 1993, jusqu'aux articles R5122-8 à R5122-17 du Code de la Santé Publique votés en 2004 qui réglementent la publicité à destination des professions de santé.

Malheureusement ces mesures ne semblent pas avoir porté leurs fruits, puisque les études postérieures à 2004 ne montrent pas d'amélioration de la qualité de la visite médicale [76, 126]. Par conséquent, comme le montrent les résultats du présent travail, la visite médicale n'induit pas d'amélioration dans les prescriptions des médecins généralistes.

Plusieurs choses permettent d'expliquer ce statu-quo.
D'une part l'absence de moyens de vérifications de la part des autorités ne permet pas de surveiller la bonne application des textes. C'était la constatation de la HAS en 2009 [70] lorsqu'elle écrivait, dans son premier bilan de la procédure de certification de la Charte de la Visite Médicale : « *Il n'a pas été possible de mettre en évidence une amélioration concernant la qualité de la visite médicale ou la remise des documents officiels sur le médicament* ».
D'autre part les recours de l'industrie pharmaceutique contre les rares mesures réellement contraignantes ne permettent pas de faire évoluer les habitudes promotionnelles. C'est l'exemple des deux entreprises qui avaient été sanctionnées par le CEPS pour non-respect de la réduction du nombre de visites médicales consacrées à certaines spécialités trop promues, et qui ont engagé, et gagné, des procédures pour faire annuler cette sanction (cf. paragraphe III.2.1.1.5 de la Première Partie) [89, 175, 176].

Ainsi, les conditions ne sont pas réunies pour faire évoluer la visite médicale d'un outil marketing vers un moyen d'information objective et de qualité en direction des médecins prescripteurs. Il y a en effet d'un côté les entreprises du médicament qui, soumises à une rude concurrence, déploient

des moyens marketings extrêmement efficaces en vue de faire des bénéfices et donc d'inciter les médecins à prescrire leurs spécialités. D'un autre côté des pouvoirs publics qui semblent bien timorés en tentant de réguler ces activités promotionnelles par des chartes et des déclarations de bonnes intentions.

Face à ces demi-mesures, une solution simple mais radicale serait d'interdire la visite médicale. Cela serait une véritable révolution dans le milieu médical, et il est très improbable qu'une telle solution soit retenue, en tout cas à court terme. De plus, si cela pourrait éliminer certaines « mauvaises prescriptions coûteuses », rien ne dit que la prise en charge des patients s'en trouverait globalement améliorée. Éliminer un élément perturbateur permet un retour au calme, mais n'assure pas systématiquement une évolution positive par la suite. Le discours des visiteurs médicaux, si subjectif soit-il, permet peut-être à des médecins peu enclin à se former d'actualiser en partie leurs connaissances. Pour mémoire, plus de 15% des médecins interrogés lors de cette étude ne satisfont pas à l'obligation de FMC !

Entre ces deux extrémités, d'autres solutions peuvent être envisagées, plus ou moins contraignantes.

- Améliorer la formation des médecins : le cursus universitaire médical français a longtemps négligé l'apprentissage de la lecture critique d'informations médicales. Ce n'est que depuis 2009 que les ECN (Epreuves Classantes Nationales) qui permettent le passage en 2ème année de médecine comportent une épreuve de lecture critique d'un article médical scientifique. Cela veut dire que les premiers médecins formés à cet exercice ne sortiront au plus tôt qu'en 2016... Toutefois, être capable de lire un article de manière critique ne signifie pas pouvoir « déjouer les pièges » des messages promotionnels de l'industrie pharmaceutique. Peut-être est-on même plus influençable lorsqu'on se croit mieux armé ? Reste que les médecins actuellement installés n'auront pas bénéficié de cet apprentissage universitaire.

- Organiser une « contre- visite médicale » : c'est en partie ce qui a été mis en place avec les Délégués de l'Assurance Maladie (DAM) dont la mission est officiellement de « *rappeler les recommandations de bonne pratique* ». Leur nombre devait atteindre 1 200 en 2009 sur le territoire français [(69)]. Ce chiffre est à comparer aux 18 000 visiteurs médicaux qui exerçaient en 2010... Mais est-ce normal que les caisses d'assurance maladie, après avoir indirectement payé la promotion par les visiteurs médicaux au travers des remboursements de médicaments, payent une seconde fois pour « corriger » l'information délivrée aux médecins ?

- Modifier la rémunération des visiteurs médicaux : une partie non négligeable du salaire des visiteurs médicaux est calculée à partir d'indices de performance, c'est-à-dire de volume de médicaments vendus, donc prescrits par les médecins démarchés. Une solution élégante serait d'indexer cette part variable non plus sur des objectifs commerciaux, mais sur des indicateurs de santé d'une population ou sur des critères de prescription des médecins installés sur la zone de démarchage des visiteurs médicaux. Le respect des Contrats d'Amélioration des Pratiques Individuelles (CAPI) par les médecins visités pourrait par exemple servir de base de réflexion.

- Améliorer la formation des visiteurs médicaux : les personnes qui exercent ce métier doivent être titulaires d'un diplôme validant un cursus où un enseignement scientifique de base doit être dispensé. Pour éviter toute confusion, les sciences marketing pourraient être complètement supprimées du programme de formation des visiteurs médicaux qui deviendrait uniquement une formation scientifique. Resterait à s'assurer que cette formation

scientifique ne soit pas « complétée » par la suite par des techniques commerciales. Cela rend ce type de solution très incertaine.

- Renforcer la cohérence des messages des pouvoirs publics : c'est l'exemple des glitazones rapporté dans le paragraphe IV.2.2.2.2.4.3 de la Seconde Partie où ces molécules étaient proposées dans le guide de recommandation concernant la prise en charge du diabète de la HAS, alors que la commission de transparence de la même HAS disait manquer de données pour en évaluer l'efficacité. Une autre facette de ce problème est résumée par un médecin à qui était soumis le questionnaire de cette étude et qui disait : « *si certains traitements n'apportent rien de plus que d'autres médicaments et sont plus chers, pourquoi sont-ils remboursés* ? ».

- D'autres moyens, à l'échelle individuelle, peuvent être évoqués :
  - participer à des cercles de qualité pour réfléchir à des stratégies de prescription améliorant la qualité des soins en privilégiant les solutions les moins coûteuses (exemple des médecins et des pharmaciens du canton de Fribourg en Suisse [231])
  - aller chercher l'information auprès de sources indépendantes
  - refuser la visite médicale, ce qui semble être pour le moment la mesure la plus simple et la plus efficace pour garder ses distances avec l'information en provenance de l'industrie pharmaceutique, en attendant que d'éventuelles mesures structurelles soient prises.

Les industriels du médicament sont bien conscients de la réticence de plus en plus importante provoquée par la visite médicale. Si le nombre de visiteurs médicaux est actuellement en baisse, cela ne signifie pas que les laboratoires ont décidé de diminuer la pression de promotion auprès des médecins. Il s'agit plutôt de redéployer l'effort marketing vers des moyens moins réglementé, moins coûteux, mais tout aussi efficaces. On peut citer :

- le développement des relations publiques et des congrès [69]
- les actions en directions des patients pour agir sur les prescripteurs (sites Internet, associations de patients,...) [69]
- l'utilisation croissante des leaders d'opinion, des hospitalo-universitaires [71]
- détournement de la visite médicale des médecins généraliste vers les médecins spécialistes ou les médecins hospitaliers [71].

Quels que soient les visages des futurs plans marketing des laboratoires pharmaceutique, le problème restera le même. Dans le paysage concurrentiel du marché du médicament actuel, des bénéfices doivent être engrangés, et des médicaments doivent être vendus. Même si pour cela, les incitations à la prescription ne correspondent pas aux réels besoins sanitaires des populations.

Les médecins doivent donc garder à l'esprit cette contradiction entre objectif commerciaux et objectifs de santé.

Au final, dans la situation actuelle, il convient que les médecins gardent une certaine distance avec les informations en provenance des laboratoires pharmaceutiques afin d'assurer aux patients des prescriptions de qualité, exemptes de tout intérêt commercial.

La médecine générale sera-t-elle en France la première spécialité à y parvenir ?

CONCLUSION

Les prescriptions des médecins sont soumises à de nombreuses influences, la plupart inconscientes. Parmi ces influences, les laboratoires pharmaceutiques occupent une place particulière à la fois par les moyens dont ils disposent, en premier lieu grâce à la visite médicale, et à la fois par la contradiction entre recherche de bénéfices financiers et prise en charge adaptée des patients. L'information produite par ces laboratoires reflète cette contradiction, et les messages diffusés n'ont pas l'objectivité nécessaire qui permettrait aux médecins d'effectuer des choix optimaux. Cela peut se traduire d'ailleurs dans leurs prescriptions par une augmentation des coûts, une augmentation des volumes, et une diminution de critères qualitatifs. Les médecins n'ont généralement pas conscience de cette influence.

Cette étude montre que les prescriptions des médecins généralistes qui reçoivent plus fréquemment des visiteurs médicaux ont des caractéristiques traduisant des objectifs commerciaux des firmes pharmaceutiques, sans bénéfice pour les patients, les caisses d'assurance maladie, ou la gestion des risques sanitaires.
De plus, les médecins interrogés, qu'ils reçoivent ou non des visiteurs médicaux, estiment ne pas être très influencés par la visite médicale.

Le lien statistique n'a pu être établi en raison d'une obligation d'anonymisation, mais ce résultat va dans le même sens que les autres études sur ce sujet, et le mécanisme engendrant ce problème est connu.

Des solutions existent pour essayer de remédier à ce problème, mais pour l'instant, les mesures mises en place semblent être de l'ordre du symbolique.

Ce travail n'a bénéficié d'aucune aide financière, ni de la part
de caisse d'assurance maladie, ni d'industrie du médicament...

Living is easy with eyes closed,
Misunderstanding all you see.

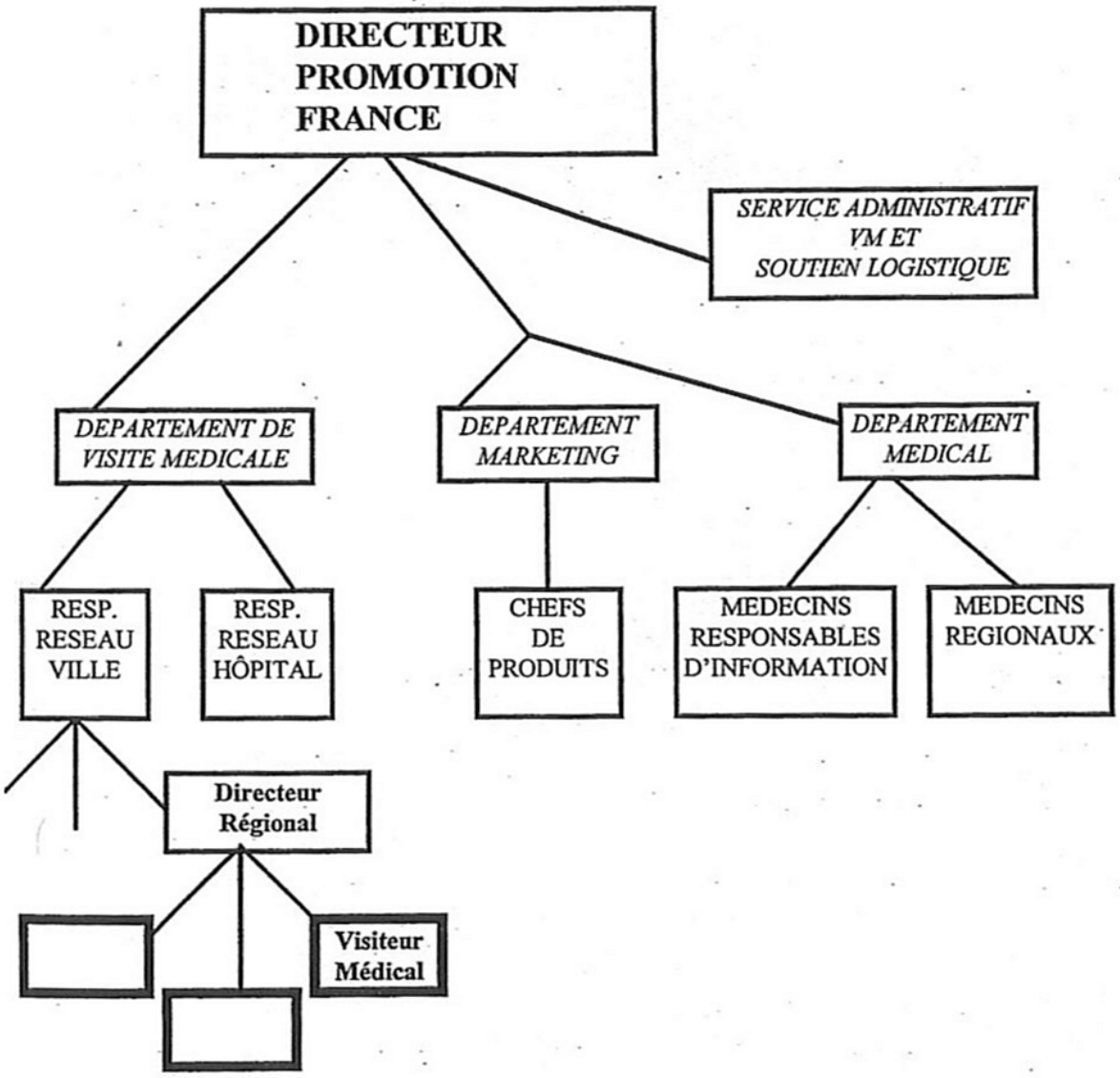
The Beatles.

ANNEXES

ANNEXE 1

Exemple de l'organigramme d'un laboratoire pharmaceutique [76]

ORGANIGRAMME
D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE



ANNEXE 2

La loi « anti-cadeaux »

Article L4113-6 du Code de santé publique

Est interdit le fait, pour les membres des professions médicales mentionnées au présent livre, de recevoir des avantages en nature ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte, procurés par des entreprises assurant des prestations, produisant ou commercialisant des produits pris en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale. Est également interdit le fait, pour ces entreprises, de proposer ou de procurer ces avantages.

Toutefois, l'alinéa précédent ne s'applique pas aux avantages prévus par conventions passées entre les membres de ces professions médicales et des entreprises, dès lors que ces conventions ont pour objet explicite et but réel des activités de recherche ou d'évaluation scientifique, qu'elles sont, avant leur mise en application, soumises pour avis au conseil départemental de l'ordre compétent et notifiées, lorsque les activités de recherche ou d'évaluation sont effectuées, même partiellement, dans un établissement de santé au responsable de l'établissement, et que les rémunérations ne sont pas calculées de manière proportionnelle au nombre de prestations ou produits prescrits, commercialisés ou assurés.

Il ne s'applique pas non plus à l'hospitalité offerte, de manière directe ou indirecte, lors de manifestations de promotion ou lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique lorsqu'elle est prévue par convention passée entre l'entreprise et le professionnel de santé et soumise pour avis au conseil départemental de l'ordre compétent avant sa mise en application, et que cette hospitalité est d'un niveau raisonnable et limitée à l'objectif professionnel et scientifique principal de la manifestation et n'est pas étendue à des personnes autres que les professionnels directement concernés.

Les conventions mentionnées aux deuxième et troisième alinéas sont transmises aux ordres des professions médicales par l'entreprise. Lorsque leur champ d'application est interdépartemental ou national, elles sont soumises pour avis au conseil national compétent, au lieu et place des instances départementales, avant leur mise en application. Un décret en Conseil d'Etat détermine les modalités de la transmission de ces conventions ainsi que les délais impartis aux ordres des professions médicales pour se prononcer. Si ceux-ci émettent un avis défavorable, l'entreprise transmet cet avis aux professionnels de santé, avant la mise en oeuvre de la convention. A défaut de réponse des instances ordinales dans les délais impartis, l'avis est réputé favorable.

Les dispositions du présent article ne sauraient ni soumettre à convention les relations normales de travail ni interdire le financement des actions de formation médicale continue.

ANNEXE 3

Charte de la visite médicale

CHARTE DE LA VISITE MEDICALE
Du 22 décembre 2004
modifiée par les avenants du 21 juillet 2005 et du 21 juillet 2008

La visite médicale a pour objet principal d'assurer la promotion des médicaments auprès du corps médical et de contribuer au développement des entreprises du médicament. Elle doit à cette occasion favoriser la qualité du traitement médical dans le souci d'éviter le mésusage du médicament, de ne pas occasionner de dépenses inutiles et de participer à l'information des médecins de ville et des médecins et pharmaciens hospitaliers.

Conformément à la loi, la Charte de la visite médicale a pour but de renforcer le rôle de la visite médicale dans le bon usage du médicament et la qualité de l'information.

Elément de la réforme de l'assurance maladie et de la modification des comportements, la Charte de la visite médicale doit contribuer, au même titre que les autres actions entreprises, au succès de cette réforme.

I- LES MISSIONS DU DELEGUE MEDICAL

1- Le délégué médical, de façon exclusive et en dehors de toute activité commerciale, présente les spécialités pharmaceutiques afin d'en assurer la promotion dans le respect des orientations de l'entreprise et d'en permettre la connaissance par les membres du corps médical ainsi qu'une utilisation conforme au bon usage.

2- Assurer la connaissance implique d'informer les médecins de ville et les médecins et pharmaciens hospitaliers sur tous les aspects réglementaires et pharmaco-thérapeutiques relatifs au médicament présenté: indications thérapeutiques de l'autorisation de mise sur le marché, posologies (en particulier les posologies pédiatriques si elles existent), durées de traitement, effets indésirables et éléments de surveillance, interactions médicamenteuses, surveillance du traitement, restrictions de prescription, modalités de prise en charge (indications remboursées aux assurés sociaux et taux de remboursement), inscription sur les listes des médicaments couteux hors groupes homogènes de séjours pour les médicaments à usage interne et des médicaments rétrocédables délivrés par la pharmacie de l'établissement de santé à des patients ambulatoires. Pour les médicaments à l'hôpital, la promotion devra être conforme aux référentiels de bon usage et aux recommandations des institutions visées au 3 ci-après.

3- Assurer le bon usage implique de présenter au médecin la place du médicament dans la pathologie visée et la stratégie thérapeutique recommandée, validée par la commission de la transparence et conforme aux recommandations issues de la haute autorité de santé, de l'Afssaps et de l'Institut national du cancer ainsi qu'aux conférences de consensus validées par la Haute autorité de santé. Cette place doit tenir compte des campagnes de bon usage et des programmes de santé publique.

4- La mise en place (recrutement et relations financières avec les médecins) d'analyses pharmaco-économiques ainsi que d'études cliniques, y compris celles

de phase IV, et d'études observationnelles, ne rentrent pas dans les missions du délégué médical. En revanche, ce dernier peut en assurer le suivi.

II- LA QUALITE DE L'INFORMATION DELIVREE

1- La mise en forme de l'information par l'entreprise

a) Constitution de la documentation et des supports de formation.

L'entreprise élabore conformément à l'article L 5122 du CSP (y compris respect de l'AMM) des documents promotionnels destinés à être mis à la disposition du délégué médical. Ces documents portent la date à laquelle les informations ont été produites ou mises à jour.

Les informations concernant l'usage du produit et notamment les effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications sont mentionnées clairement de sorte que soit mise en évidence leur relation avec l'indication et le bénéfice avancé.

b) Actualisation des supports de promotion.

L'entreprise veille à l'actualisation scientifique, médicale et réglementaire des documents de la visite médicale.

c) Etudes postérieures à l'AMM et non prises en comptes par la commission de la transparence.

Les études qui peuvent être utilisées sont les études publiées dans une revue à comité de lecture réalisées dans les conditions d'utilisation du médicament définies par l'AMM du produit et les autres référentiels existants (avis de la Commission de la transparence, recommandations de bonne pratique). L'utilisation de résumés de communication de congrès (abstract) est acceptable dans la mesure où ceux-ci sont conformes aux RCP et aux référentiels existants, récents (moins de 12 mois) et présents dans une revue référencée.

Lorsque l'entreprise utilise de telles études, elle les présente de façon impartiale.

d) Publicité comparative.

L'information délivrée sur la spécialité et sur les spécialités concurrentes, à même visée thérapeutique et rentrant dans la stratégie thérapeutique définie par la Commission de la Transparence, doit répondre aux critères définis pour la publicité comparative ainsi :

Toute publicité qui met en comparaison des médicaments en identifiant, implicitement ou explicitement, des médicaments commercialisés par un concurrent ne peut-être utilisée que si :

1º Elle n'est pas trompeuse ou de nature à induire en erreur ;

2º Elle porte sur des médicaments répondant aux mêmes besoins ou ayant la même indication thérapeutique ;

3º Elle compare objectivement une ou plusieurs caractéristiques essentielles, pertinentes, vérifiables et représentatives de ces médicaments, dont le prix peut faire partie.

La publicité comparative ne peut :

1º Tirer indûment profit de la notoriété attachée à une marque, à un nom commercial, à d'autres signes distinctifs d'un concurrent ;

2º Entraîner le discrédit ou le dénigrement des marques, noms commerciaux, autres signes distinctifs, ou situation d'un concurrent ;

3º Engendrer de confusion entre l'annonceur et un concurrent ou entre les marques, noms commerciaux, autres signes distinctifs, de l'annonceur et ceux d'un concurrent ;

4º Sous réserve des dispositions relatives aux spécialités génériques, présenter des médicaments comme une imitation ou une reproduction d'un autre médicament bénéficiant d'une marque ou d'un nom commercial protégé

2- La formation du délégué médical sur le médicament présenté

a) La formation du délégué médical

Conformément aux dispositions légales, réglementaires et conventionnelles, le délégué médical bénéficie d'une formation initiale suffisante, attestée par un diplôme, titre ou certificat.

Il bénéficie également d'une formation continue visant à l'actualisation de ses connaissances, au maintien et au développement de ses compétences professionnelles.

b) La préparation à la présentation orale.

Le contenu de la présentation orale doit être conforme aux lois et règlements en vigueur.

L'entreprise s'assure que la présentation orale du délégué médical répond aux exigences fixées par la présente charte par sa mise en situation en présence d'un responsable scientifique et médical mandaté par le pharmacien responsable.

c) L'entreprise privilégie le contenu de la visite médicale par rapport à la fréquence des visites afin que l'information délivrée soit la plus complète et objective possible et qu'en particulier le temps nécessaire à l'information du prescripteur sur le bon usage du médicament soit disponible.

L’entreprise veille à ce que l’activité de visite, tous réseaux confondus, relative à une même spécialité ne revête pas un caractère abusif.

3- Les documents utilisés

Le délégué Médical assure ses missions de promotion par le moyen exclusif de documents datés mis à sa disposition par le laboratoire, portant le nom et la signature du pharmacien responsable et dont le dépôt a été réalisé auprès de l'Afssaps. Lorsqu’un document a été actualisé par l’entreprise, seul le plus récent peut être utilisé.

Conformément à l’article R5122-11 du CSP, sont obligatoirement remis au médecin :

- Le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l’article R.5121-21 du CSP ;
- Le classement du médicament en matière de prescription et de délivrance mentionné dans l’AMM ;
- Le prix limite de vente au public, le tarif de responsabilité ou le prix de cession lorsqu’un tel prix ou tarif est fixé en application des lois et règlements en vigueur accompagné dans ce cas du coût du traitement journalier ;
- La situation du médicament au regard du remboursement par les organismes d’assurance maladie ou de l’agrément pour les collectivités publiques prévu à l’article L5123-2 ;
- L’avis rendu en application de l’article R. 163-4 du code de la sécurité sociale par la Commission de la transparence mentionnée à l’article R. 163-15 du même code et le plus récemment publié dans les conditions prévues au dernier alinéa du III de l’article R. 163-16 de ce code (lorsque le médicament fait l’objet de plusieurs avis en raison d’une extension des indications thérapeutiques, la notion d’avis s’entend de l’ensemble des avis comportant une appréciation du service médical rendu dans chacune des indications thérapeutiques du médicament concerné).

Sont en outre obligatoirement remis au médecin les documents jugés nécessaires par la Haute autorité de santé, l’Afssaps, ou l'Institut national du cancer.

Ces documents doivent être parfaitement lisibles et comporter la date à laquelle ils ont été établis ou révisés en dernier lieu.

Les documents suivants doivent être présentés et peuvent être remis par le visiteur médical : fiches produits, recommandations de bonne pratique, conférences de consensus, ou autres référentiels émis ou validés par la Haute autorité de santé, l’Afssaps, ou l'Institut national du cancer.

L’utilisation de supports audio, vidéo ou interactifs est obligatoirement accompagnée d’un document remis au médecin.

III- <u>DEONTOLOGIE DU DELEGUE MEDICAL</u>

1- Vis-à-vis des patients

Le délégué médical est soumis au secret professionnel et ne doit rien révéler de ce qu'il a pu voir ou entendre dans les locaux du cabinet médical ou de l'établissement de santé lors de la visite médicale. Il doit observer un comportement discret dans la salle d'attente, respectant le médecin et les patients ainsi que la relation du médecin avec les patients (limitation des conversations entre professionnels, utilisation du téléphone portable, tenue vestimentaire sobre et adéquate).

2- Vis-à-vis du médecin

a) Organisation et fréquence des visites.

L'encadrement des délégués médicaux s'assure de l'optimisation de l'organisation, de la planification et de la fréquence des visites.

Le délégué médical ne doit pas utiliser d'incitations pour obtenir un droit de visite ni offrir à cette fin aucune rémunération ou dédommagement.

Il respecte le rythme et les horaires de visites souhaités par les médecins des médecins de ville et des médecins et pharmaciens hospitaliers et s'enquiert de l'échéance à laquelle celui-ci souhaite le revoir.

Il s'attache à ne pas perturber le bon fonctionnement du cabinet médical ou de l'établissement de santé visités.

Un dispositif expérimental d'accompagnement des orientations prévues ci-dessus est mis en œuvre. Ce dispositif est le suivant.

Le Comité économique des produits de santé arrête chaque année la liste des classes pharmaco-thérapeutiques, selon la nomenclature EPHMRA, pour lesquelles il estime qu'une réduction de la visite médicale est nécessaire. Le comité arrête sa décision après consultation de la HAS, de l'UNCAM, des représentants des médecins dans le cadre du groupe de suivi de la charte de la visite médicale, qui font valoir à cette occasion leurs besoins d'information sur ces médicaments ainsi que du LEEM.

Ces classes sont désignées au vu de critères rendus publics intégrant le contenu de ces consultations notamment au regard du bon usage du médicament et des objectifs de santé publique ou de dépenses pour l'assurance maladie.

Après consultation du LEEM et des entreprises concernées, le CEPS fixe, pour chacune de ces classes, en excluant les médicaments appartenant à des groupes génériques et en tenant compte du lancement des produits nouveaux, un taux annuel d'évolution du nombre de contacts avec les médecins réalisés par les délégués médicaux. Les taux annuels d'évolution pour les deux années suivantes sont également fixés à titre indicatif.

En cas de non respect, pour une classe, du taux fixé, le CEPS peut décider, conventionnellement ou à défaut par décision, une baisse, temporaire ou définitive, du prix des spécialités y figurant, dont l'importance est fonction notamment de l'écart entre l'évolution constatée et la décroissance fixée par le CEPS.

Le CEPS peut moduler ces baisses en fonction de la situation concurrentielle des produits, notamment pour les produits en lancement**,** et du comportement individuel des entreprises. Les spécialités citées à l'article 5 de l'accord cadre du 13 juin 2003 dans le cadre du prix européen et susceptibles d'une baisse de prix peuvent voir leur baisse de prix transformée temporairement en ristourne.

A contrario le CEPS peut tenir compte conventionnellement, sous la forme appropriée, d'efforts spécifiques d'une entreprise en matière de présentation des médicaments.

Le dispositif prévu aux alinéas précédents n'a pas pour objet la régulation des parts de marché au sein des diverses classes pharmacothérapeutiques ; sa gestion évite qu'il ait un tel effet.

La mesure des actions de visite médicale est fondée sur les déclarations des entreprises qui fournissent au comité, relativement aux spécialités concernées, leurs données internes et les données de marché objectivant la déclaration dont elles disposent.

Ce dispositif est mis en œuvre pour les exercices 2006, 2007 et 2008 ; l'exercice de référence est celui de l'année 2005. Une évaluation conjointe en est effectuée au terme de chaque année d'application. Il est révisable chaque année à la demande de l'une ou l'autre partie.

b) Identité – Visites accompagnées.

Le délégué médical s'assure que son interlocuteur a une parfaite connaissance de son identité et de celle de l'entreprise pharmaceutique et/ou du réseau qu'il représente, ainsi que du titulaire de l'AMM de la spécialité présentée.

Les visites accompagnées (par exemple avec le directeur régional), doivent recevoir l'assentiment des praticiens visités. L'accompagnant doit décliner son identité et sa fonction.

c) Recueil d'informations.

Les informations relatives aux médecins de ville ou aux médecins et pharmaciens hospitaliers collectées par le délégué médical le sont conformément à la loi sur l'informatique et les libertés (Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978).

L'objectif du recueil de ces informations est de mieux comprendre les attentes des médecins de ville et des médecins et pharmaciens hospitaliers vis à vis du médicament et de son usage ou vis-à-vis de la classe thérapeutique concernée, de lui donner une information personnalisées et de rationaliser le travail du visiteur médical.

Les informations répertoriées au sein de cette base de données ne doivent ainsi prendre en compte que des éléments professionnels et factuels et non des jugements de valeur ou des informations à caractère subjectif.

La base de données dans laquelle ces informations sont réunies est déclarée à la CNIL. Conformément à la loi, les médecins de ville et les médecins et pharmaciens hospitaliers sont

informés de l'existence d'un recueil de données informatiques les concernant. Le délégué médical doit informer les médecins de ville et, pour les établissements de santé, les médecins et pharmaciens hospitaliers ou les chefs de service sur les données obtenues à leur sujet lors d'enquêtes de prescription ou de dispensation individuelle ou par service et qui sont à sa disposition.

d) relations professionnelles – congrès- cadeaux - échantillons

Le délégué médical n'a pas à proposer aux médecins de ville ni aux médecins et pharmaciens hospitaliers de cadeaux en nature ou en espèces, ni à répondre à d'éventuelles sollicitations dans ce domaine émanant du professionnel de santé.

Cette interdiction vise également les cadeaux ne faisant pas l'objet d'une convention : don de petits matériels et mobilier de bureau, remise de bons d'achat divers (chèque voyage, chèque cadeau, etc.)

Les avantages suivants, en vertu des dispositions de l'article L. 4113-6 du Code de la santé publique, doivent faire l'objet d'une convention transmise à l'Ordre : invitation à des congrès scientifiques ou à des manifestations de promotion et/ou à des actions de formation, participation à des activités de recherche ou d'évaluation scientifique.

La remise d'échantillons par le visiteur médical est interdite. A titre temporaire, cette interdiction ne s'applique pas dans les DOM.

3- Vis-à-vis des entreprises concurrentes

L'information délivrée par le délégué médical sur la spécialité dont il assure la promotion et sur les spécialités concurrentes à même visée thérapeutique et figurant dans la stratégie thérapeutique définie par la Commission de la transparence doit être exempte de tout dénigrement et s'appuyer principalement sur les avis de la Commission de la Transparence. Le niveau d'ASMR, fixé par la HAS**,** est présenté loyalement.

Le délégué médical s'abstient notamment de dénigrer les spécialités appartenant au même groupe générique que la spécialité présentée ainsi que d'inciter le prescripteur à s'opposer à la substitution par le pharmacien.

4- Vis-à-vis de son entreprise

Le délégué médical porte sans délai à la connaissance du pharmacien responsable toute information recueillie auprès des médecins de ville et des médecins et pharmaciens hospitaliers relative à la pharmacovigilance des produits commercialisés par l'entreprise.

5-Vis-à-vis de l'Assurance Maladie

Le délégué médical précise les indications remboursables et non remboursables des spécialités qu'il présente.

Il présente les divers conditionnements au regard de leur coût pour l'assurance maladie et notamment, pour les traitements chroniques, les conditionnements les mieux adaptés au patient et les plus économiques, ceci notamment envers les praticiens dont les prescriptions sont destinées à être exécutées en ville.

Il précise si la spécialité qu'il présente fait l'objet d'un tarif forfaitaire de responsabilité.

IV- LE CONTROLE DE L'ACTIVITE DU DELEGUE MEDICAL

1- Responsabilité du Pharmacien responsable

a) Sur les contenus.

Le pharmacien responsable est en charge de la qualité scientifique et économique des supports papier et des aides audio-visuelles utilisés pour la visite médicale et de manière générale du respect du II-1 de la présente charte. Il date et signe ces documents sous le nom de l'entreprise et le sien propre.

Il tient à jour les listes des documents qui peuvent et doivent être remis par le délégué médical.

Il est responsable du contenu des messages délivrés par le délégué médical.

b) Sur la formation.

Le pharmacien responsable s'assure que le délégué médical possède les connaissances nécessaires à l'exercice de son métier et qu'il reçoit une formation continue régulière visant à l'actualisation de ses connaissances et à la préparation des campagnes de promotion.

c) Sur les procédures.

Le pharmacien responsable assure au sein de l'entreprise l'élaboration et l'application des procédures relatives à la visite médicale.

2- Procédures

a) Traçabilité des documents.

Le pharmacien responsable veille à ce que les documents utilisés pour la visite médicale soient, à tout moment, ceux et uniquement ceux dont il a garanti, par sa signature datée, la qualité scientifique, médicale et économique.

b) Remontée d'informations.

Les médecins de ville et les médecins et pharmaciens hospitaliers visités sont régulièrement mis en mesure de faire connaître, sans frais, à l'entreprise leur appréciation sur

la qualité scientifique de la visite médicale, son objectivité et sa conformité aux lois et règlements ainsi qu'à la présente charte.

Les appréciations transmises par les praticiens sont enregistrées et analysées par le pharmacien responsable.

c) Suivi des contacts.

L'entreprise se donne les moyens de mesurer régulièrement l'activité de sa visite médicale. Ces données sont détenues par le pharmacien responsable.

3- Certification et audits

Conformément à l'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale, il est établi, dans des conditions à déterminer par la Haute autorité de santé, un référentiel de certification garantissant le respect, par les entreprises certifiées, des dispositions de la présente charte.

Ce référentiel prévoit en outre les procédures selon lesquelles est assurée l'adhésion personnelle à la charte des dirigeants de l'entreprise, de l'encadrement de la visite médicale et des délégués médicaux eux-mêmes.

Lorsqu'une entreprise fait appel, pour la promotion de ses médicaments, à un prestataire de services ou à une autre entreprise pharmaceutique, elle est responsable de la conformité à la charte des pratiques mises en œuvre par ce prestataire de services ou cette entreprise pharmaceutique.

V . SUIVI PARITAIRE

Les parties conviennent de créer un comité paritaire de suivi relatif à l'application de la présente charte et à la réalisation des objectifs qu'elle poursuit. Ce comité de suivi associe à ses travaux les représentants des médecins. Il se réunit à l'initiative de l'une ou l'autre des parties et notamment chaque année en juin ; il examine les points proposés par chacune des deux parties.

VI- DUREE ET DENONCIATION

Le présent accord, qui s'achève le 31 décembre 2008, peut être dénoncé par l'une ou l'autre des parties. En l'absence de dispositions particulières, il est reconduit annuellement par tacite reconduction. Il peut être modifié par avenant.

En cas de dénonciation, la date d'effet de la résiliation est 12 mois après la notification d'une partie à l'autre, ce délai permettant notamment l'adoption des mesures réglementaires appropriées.

ANNEXE 4

Questionnaire soumis aux médecins

QUESTIONNAIRE SUR LES SOURCES DE FORMATION ET D'INFORMATIONS DES MEDECINS GENERALISTES

La question d'introduction était la suivante: « je réalise une thèse concernant les habitudes de formation et d'information des médecins généralistes, en recherchant un éventuel impact de l'industrie pharmaceutiques ».

1) Participez-vous à des groupes de pairs et si oui, à quelle fréquence (par jour/ semaine/ mois/ année)?

2) Participez-vous à des groupes qualité et si oui, à quelle fréquence (par jour/ semaine/ mois/ année)?

3) Avez-vous (ou êtes-vous en train de passer) un (ou des) DU/ DIU/ capacité? Combien?

4) Êtes-vous équipé d'un logiciel d'aide à la prescription (LAP)?

5) Utilisez-vous internet à la recherche d'informations médicales jamais/ rarement/ parfois/ souvent ?

6) Demandez-vous des conseils (de manière orale) à d'autres médecins (confrères généralistes ou spécialistes) jamais/ rarement/ parfois/ souvent ?

7) Lisez-vous des revues médicales gratuites? Si oui combien? Quelle crédibilité scientifique accordez-vous à cette source d'information (de 0 -aucune crédibilité- à 5 confiance totale)?

8) Êtes-vous abonnés à des revues médicales payantes? Combien? Crédibilité scientifique?

9) Participez-vous à des FMC (CHEM, MG Form, Unaformec,...) et si oui, à quelle fréquence (par jour/ semaine/ mois/ année)? Crédibilité scientifique?

10) A propos de l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique:

- recevez-vous des visiteurs médicaux et si oui, à quelle fréquence (par jour/ semaine/ mois/ année)?
- participez-vous à des repas organisés par les laboratoires pharmaceutiques, et si oui, à quelle fréquence?
- participez-vous à des congrès organisés par les laboratoires pharmaceutiques, et si oui, à quelle fréquence?

Quelle crédibilité scientifique accordez-vous à l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique (de 0 -aucune crédibilité- à 5 confiance totale)?

Pensez-vous que cette information influence vos prescriptions? (de 0 – aucune influence- à 5 -complètement influencé-)?

Si réponse supérieure ou égale à 1: pensez-vous que cette influence oriente vos prescriptions dans le sens des recommandations (nationales et internationales), oui ou non?

11) Questions diverses:

- Age? Sexe?
- Année d'installation
- Exercice de groupe? Isolé?
- Autres activités médicales hors cabinet libéral?
- Temps de consultation moyen?
- Nombre de patient vu par jour en moyenne ?
- Nombre de demi-journées d'activité en tant que soignant (libérale et autres) par semaine
- Participation à la filière universitaire de médecine générale (tuteur, enseignant, maître de stage,...)?

La zone géographique d'exercice (urbain/ rural/ semi-rural) a été déterminée pour chaque médecin à posteriori, en fonction du lieu d'installation des médecins interrogés (cela n'a donc pas été demandé oralement au médecin). Idem pour le secteur de convention.

Durée nécessaire pour répondre à ce questionnaire: 5 minutes.

ANNEXE 5

Catégorie de la commune dans le zonage en aires urbaines (ZAU) 2010 – source INSEE

Catégorie de la commune dans le zonage en aires urbaines 2010

code	intitulé	définition
111	Grands pôles urbains (plus de 10 000 emplois)	Unités urbaines comptant au moins 10 000 emplois
112	Couronnes des grands pôles urbains	Ensemble des communes dont au moins 40 % des actifs occupés résidents travaillent hors de leur commune de résidence, dans un grand pôle ou dans des communes de sa couronne
120	Communes multipolarisées des grandes aires urbaines	Communes situées hors des grandes aires urbaines dont au moins 40 % des actifs occupés résidents travaillent dans plusieurs grandes aires urbaines, sans atteindre ce seuil avec une seule d'entre elles, et qui forment avec elles un espace d'un seul tenant.
211	Moyens pôles (5 000 à 10000 emplois)	Unités urbaines comptant de 5 000 à moins de 10 000 emplois
212	Couronnes des moyens pôles	Ensemble des communes dont au moins 40 % des actifs occupés résidents travaillent hors de leur commune de résidence, dans un pôle moyen ou dans des communes de sa couronne
221	Petits pôles (moins de 5000 emplois)	Unités urbaines comptant de 1 500 à moins de 5 000 emplois
222	Couronnes des petits pôles	Ensemble des communes dont au moins 40 % des actifs occupés résidents travaillent hors de leur commune de résidence, dans un petit pôle ou dans des communes de sa couronne
300	Autres communes multipolarisées	Communes situées hors de l'espace des grandes aires urbaines (111+112+120) et hors des petites (221+222) ou moyennes aires (211+212), dont au moins 40 % des actifs occupés résidents travaillent dans plusieurs aires sans atteindre ce seuil avec une seule d'entre elles, et qui forment avec elles un ensemble d'un seul tenant.
400	Communes isolées hors influence des pôles	Ensemble des communes situées hors de l'espace des grandes aires urbaines et hors de l'espace des autres aires

ANNEXE 6

Masque EpiData utilisé

numero <IDNUM>
nom _____ prenom _____

1) Participez-vous à des groupes de pairs? Si oui, à quelle fréquence (par mois)?
pair # 0=non, 1=oui ;
pairnb ###,##

2) Participez-vous à des groupes qualité? Si oui, à quelle fréquence (par mois)?
qual # 0=non, 1=oui ;
qualnb ###,##

3) Avez-vous (ou êtes-vous en train de passer) un (ou des) DU/ DIU/ capacités? Si oui, combien?
du # 0=non, 1=oui ;
dunb #

4) Êtes-vous équipé d'un logiciel d'aide à la prescription (LAP)?
lap # 0=non, 1=oui ;

5) Utilisez-vous internet à la recherche d'informations médicales jamais/ rarement/ parfois/ souvent ?
web # 0=jamais/ 1=rarement/ 2=parfois/ 3=souvent

6) Demandez-vous des conseils (de manière orale) à d'autres médecins (confrères généralistes ou spécialistes) jamais/ rarement/ parfois/ souvent ?
med # 0=jamais/ 1=rarement/ 2=parfois/ 3=souvent

7) Lisez-vous des revues médicales gratuites? Si oui combien?
grat # 0=non, 1=oui ;
gratnb #,##

8) Êtes-vous abonnés à des revues médicales payantes? Si oui combien?
pay # 0=non, 1=oui ;
paynb #,##

9) Participez-vous à des FMC (CHEM, MG Form, Unaformec,...)? fréquence (par an)?
fmc # 0=non, 1=oui ;
fmcnb ###,##

10) A propos de l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique:
recevez-vous des visiteurs médicaux ? fréquence (par jour/ semaine/ mois/ année)?
vis # 0=non, 1=oui ;
comment03 _____
participez-vous à des repas organisés par les laboratoires pharmaceutiques?
rep # 0=non, 1=oui ;
participez-vous à des congrès organisés par les laboratoires pharmaceutiques?
con # 0=non, 1=oui ;
Quelle crédibilité scientifique accordez-vous à l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique (de 0 -aucune crédibilité- à 5 confiance totale)? 3
labcred # de 0=aucune crédibilité à 5=confiance totale
Pensez-vous que cette information influence vos prescriptions? (de 0 – aucune influence- à 5 -complètement influencé-)? 3
labinflu #
Si réponse supérieure ou égale à 1 dans le sens des recommandations (nationales et internationales), oui ou non? Oui
labreco # 0=non, 1=oui ;

11) Questions diverses:
age ##
Sexe # 1=M, 2=F
Année d'installation
anninst ####
Exercice de groupe? Isolé?
groupe # 1=groupe, 0=Isolé
Zone d'exercice :
zone # 1=grands pôles urbains, 2=couronne des grands pôles urbains, 3=communes multipolarisées des grandes aires urbaines, 4=moyens pôles, 5=couronnes des moyens pôles, 6=petits pôles, 7=couronnes des petits pôles, 8=autres communes multipolarisées,

9=communes isolées hors influence des pôles
    Autres activités médicales hors cabinet libéral?
        autract # 0=non, 1=oui
    Temps de consultation moyen?
        tpscons ##,# en minutes
    Nombre de patient vu par jour en moyenne ?
        patparj ##,#
    Nombre de demi-journées d'activité en tant que soignant (libérale et autres)
        demijps ##,##
    Participation à la filière universitaire de médecine générale (tuteur, enseignant, maître de stage,...)?
        univ # 0=non, 1=oui.
    Secteur #

12) Nombre de visiteurs médicaux reçus par demi-journée ouvrée (calcul à posteriori, basé sur les données des questions 10 et 11):

ANNEXE 7

Exemple de résultats transmis par la CRAM

	Prescriptions IEC_Sartan		Prescriptions d'antibiotiques	
Groupe	Nb de prescriptions d'IEC	Nb de prescriptions de Sartans	Nb prescriptions des 3 spécialités (Ketec, Isilox, Tavanic) *	Nb de prescriptions d'antibio.
3	413	462	13	334
1	323	736	37	806
4	102	485	20	853
3	156	128	1	252
2	112	181	13	311
2	187	264	1	243
4	124	172	10	455
6	73	67	13	393
6	453	623	45	913
1	244	268	87	1337
2	235	294	9	686
1	113	465	37	553
4	131	178	9	277
3	86	151	8	231
3	160	122	0	294
6	366	332	49	569
3	245	303	2	740
2	196	191	9	675
3	227	161	0	880
2	256	383	4	606
2	321	285	5	489
2	204	376	13	1175
2	184	157	8	505
4	184	444	31	1067
2	168	160	6	206
1	266	245	13	556
4	322	660	29	1378
6	194	542	4	946
1	414	420	23	1253
3	68	122	31	533
5	53	272	1	170
1	320	218	0	665
4	150	357	27	304
4	207	302	5	456
1	144	234	8	496
3	298	238	0	1025
6	293	346	18	227
4	179	292	0	526

ANNEXE 8

Fiche bon usage des médicaments – Comment choisir entre IEC et sartans ? [177]

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DES MÉDICAMENTS

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA essentielle non compliquée
Comment choisir entre IEC et sartans ?

Cinq classes d'antihypertenseurs sont recommandées par la HAS dans l'HTA essentielle non compliquée[1] : les diurétiques thiazidiques*, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et deux classes d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA) : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou sartans)**. L'objet de ce document est d'éclairer le choix du praticien entre IEC et sartans lorsque la prescription d'un inhibiteur du SRA est justifiée.

Les IEC et les sartans ont une efficacité similaire dans l'hypertension artérielle. Leurs effets indésirables sont comparables, en dehors d'une toux sèche, plus fréquente sous IEC mais cédant à l'arrêt du traitement. Les sartans étant plus coûteux que la plupart des IEC, il est recommandé[2] de prescrire un IEC en première intention et de réserver les sartans aux patients ayant une toux sous IEC.

PRISE EN CHARGE D'UNE HTA ESSENTIELLE

- La prise en charge thérapeutique d'une HTA vise à réduire le risque de survenue de ses complications (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, atteinte rénale, etc.). Cet objectif nécessite à la fois un abaissement suffisant des chiffres de pression artérielle et la prise en charge des autres facteurs de risque cardio-vasculaire (tabagisme, dyslipidémie, diabète, surpoids, sédentarité, consommation excessive d'alcool).
- Les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement médicamenteux.
- À efficacité clinique équivalente, le choix de l'antihypertenseur est fonction, en première intention :
  - de la situation clinique du patient et en particulier de ses comorbidités ;
  - de la tolérance des médicaments ;
  - du coût du traitement et de sa surveillance.
- Dans certaines situations cliniques (sujet âgé, antécédent d'AVC, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, diabète, néphropathie, etc.), les recommandations de la HAS[1] précisent la (ou les) classe(s) d'antihypertenseurs à préférer (diurétiques ou anticalciques chez le sujet âgé par exemple).
- Ce document se limite aux patients ayant une HTA essentielle non compliquée, lorsque la prescription d'un inhibiteur du SRA est justifiée.

* Rappel – Les diurétiques sont les antihypertenseurs les moins coûteux.

** Une autre classe, celle des inhibiteurs de la rénine, agit sur le système rénine-angiotensine, mais elle ne comprend qu'un médicament, l'aliskiren, pour lequel on ne dispose pas actuellement de données de morbi-mortalité, ce qui ne permet pas de recommander son utilisation en première intention.

Les données cliniques actuelles ne permettent pas de différencier les IEC et les sartans en termes d'efficacité antihypertensive et d'impact sur la morbi-mortalité

C'est l'une des conclusions d'une revue systématique de la littérature effectuée en 2007*, qui a porté sur l'ensemble des études cliniques publiées à cette date comparant de façon randomisée un IEC et un sartan dans l'HTA essentielle chez l'adulte[4] (en sachant que les IEC possèdent actuellement les données les plus nombreuses en termes de protection cardio-vasculaire globale).

- **Efficacité antihypertensive**
  - il n'y a pas de différence entre les IEC et les sartans en monothérapie en termes d'atteinte des objectifs tensionnels chez les sujets adultes hypertendus *(grade A)* ;
  - aucune différence n'a été démontrée entre les IEC et les sartans selon le sexe, l'âge ou les groupes ethniques** *(grade C)*.
- **Morbi-mortalité cardio-vasculaire**
  - aucune différence n'a été démontrée entre les IEC et les sartans en ce qui concerne la réduction du risque d'accidents cardio-vasculaires majeurs. Cette constatation a été corroborée par les résultats de l'étude ONTARGET, parue en 2008 et qui a comparé ramipril et telmisartan chez des patients à haut risque cardio-vasculaire[5] *(grade C)*.
- **Fonction cardiaque**
  - aucune différence n'a été démontrée entre les IEC et les sartans en ce qui concerne la réduction de l'hypertrophie du ventricule gauche *(grade C)*.
- **Fonction rénale**
  - les IEC et les sartans réduisent dans les mêmes proportions la protéinurie chez les sujets hypertendus *(grade B)*.
- **Métabolisme**
  - aucune différence n'a été démontrée entre les IEC et les sartans en ce qui concerne la réduction du risque d'apparition d'un diabète sucré *(grade C)* ;
  - les IEC et les sartans ne modifient ni le bilan lipidique ni le contrôle d'un éventuel diabète *(grade B)*.
- **Qualité de vie sous traitement**
  - aucune différence n'a été démontrée entre les IEC et les sartans *(grade C)*.

Selon les données cliniques actuelles[4], la tolérance des IEC et celle des sartans sont similaires en dehors de la toux

- Les effets indésirables observés fréquemment avec les IEC et avec les sartans dans les essais ont été : céphalées, somnolence et toux sèche.
  - la seule différence concerne la toux : une toux sèche, cédant à l'arrêt du traitement, a été observée chez 1 à 3 % des patients sous sartan et trois fois plus fréquemment chez les patients sous IEC. Cette différence explique que la fréquence moyenne d'interruption du traitement pour effets indésirables ait été de 3 % sous sartan et de 8 % sous IEC dans les essais *(grade C)*.

---

* Cette revue, effectuée par le *Duke Evidence-based Practice Center pour l'Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ, États-Unis)[3], a été publiée dans les *Annals of Internal Medicine*[4]. Elle repose sur la méta-analyse de 61 essais thérapeutiques sélectionnés après interrogation des bases de données internationales.

** En particulier, les IEC comme les ARA II semblent moins efficaces pour abaisser la pression artérielle chez les sujets noirs par rapport aux sujets non noirs, probablement à cause d'une plus forte prévalence d'un taux de rénine bas dans la population hypertendue noire (cf. RCP des sartans).

- Les effets indésirables sévères observés ont été communs aux deux classes :
  - hyperkaliémie, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante ;
  - élévation de la créatininémie en cas de néphropathie ou d'hypoperfusion rénale sous-jacente ;
  - rarement, survenue d'un angio-œdème. Dans les études comparatives IEC-sartan, cet accident a été plus souvent rapporté sous IEC et ceux-ci sont contre-indiqués chez les patients avec antécédent d'angio-œdème non médicamenteux. Néanmoins, il peut survenir sous sartan et il est recommandé d'éviter de prescrire un sartan en cas d'antécédent d'angio-œdème sous IEC.
- Aucune différence n'a été démontrée entre la tolérance des IEC et celle des sartans lors de coprescriptions avec d'autres médicaments ou de polypathologie associée.
- Grossesse : les IEC et les sartans sont contre-indiqués chez la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres (risque de toxicité fœtale) ; ils sont déconseillés au 1er trimestre de la grossesse.
- **Les travaux publiés depuis la réalisation de la revue de l'AHRQ ne sont pas de nature à modifier ces conclusions.**
  - une méta-analyse récente[6] confirme l'absence de différence significative entre IEC et sartans pour le risque d'infarctus du myocarde, la mortalité cardio-vasculaire et la mortalité totale. Il en est de même pour le risque d'AVC dans les études ayant comparé strictement un IEC et un sartan.
- En fonction de telles données, les référentiels de bonne pratique clinique des agences d'évaluation des technologies de santé de nombreux pays de l'OCDE (tels que la Grande-Bretagne, les États-Unis, le Canada, l'Australie) préconisent, lorsque le praticien a décidé d'utiliser un inhibiteur du système rénine-angiotensine, de préférer un IEC en première intention et de réserver les sartans aux patients ne tolérant pas les IEC en raison d'une toux.[7,8,9]

Force des affirmations

Grade A : preuve scientifique établie par des résultats cohérents d'études de bonne qualité.
Grade B : présomption scientifique forte mais susceptible d'être corrigée par les résultats de nouveaux travaux.
Grade C : faible niveau de preuve scientifique.

Références

1. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle – Recommandations pour la pratique clinique – Actualisation juillet 2005. Saint-Denis La Plaine: HAS, 2005. N.B. – *Ces recommandations seront à nouveau mises à jour en 2009.*
2. Article L.162-2-1 du Code de la sécurité sociale : *« Les médecins sont tenus, dans toutes leurs prescriptions, d'observer, dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur, la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins. »*
3. Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor antagonists (ARBs) for treating essential hypertension. Rockville: AHRQ, 2007.
4. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, *et al*. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. Ann Intern Med. 2008;148(1):16-29.
5. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, *et al*. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. N Eng J Med 2008;358:1547-59.
6. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. J Hypertens 2008, 26:1282-9.
7. National Institute for Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. London: NICE; 2006.
8. British Columbia Medical Association. Hypertension - Detection, diagnosis and management. Vancouver: BCMA; 2008.
9. National Heart Foundation of Australia. Guide to management of hypertension 2008. Canberra: NHFA; 2008.

PRESCRIPTION DES IEC ET DES SARTANS ET COÛTS DE TRAITEMENT JOURNALIER

- En France, le recours aux sartans a fortement progressé depuis l'année 2000, aboutissant à une pratique atypique par rapport à nos voisins européens. La part des sartans (seuls ou associés) dans la prescription des inhibiteurs du SRA est aujourd'hui de 55 % en France, alors qu'elle est de 44 % en Espagne, de 41 % en Italie et de 27 % au Royaume-Uni comme en Allemagne (CNAMTS, décembre 2007).
- Quatorze IEC (dont dix sont génériqués) et sept sartans (dont un seul est génériqué) sont actuellement commercialisés en France. Le coût du traitement d'une HTA par un sartan est le plus souvent supérieur au coût du traitement par un IEC.

Coût du traitement journalier (CTJ) par les différents IEC et sartans dans l'HTA essentielle au 1er septembre 2010 (*Chiffres correspondant aux posologies d'entretien standard et aux plus faibles prix publics unitaires : plus grands conditionnements disponibles en ville et génériques)*

IEC	
Trandolapril (Odrik®, génériques)	0,28 € (2 mg/j)
Captopril (Captolane®, Lopril®, génériques)	0,29 € (50 mg/j en 2 prises)
Fosinopril (Fozitec®, génériques)	0,31 € (10 mg/j)
Bénazépril (Briem®, Cibacene®, génériques)	0,34 € (10 mg/j)
Quinapril (Acuitel®, Korec®, génériques)	0,34 € (20 mg/j)
Ramipril (Triatec®, génériques)	0,35 € (5 mg/j)
Lisinopril (Prinivil®, Zestril®, génériques)	0,38 € (20 mg/j)
Cilazapril (Justor®, génériques)	0,40 € (2,5 mg/j)
Imidapril (Tanatril®)	0,42 € (10 mg/j)
Enalapril (Renitec®, génériques)	0,43 € (20 mg/j)
Périndopril (génériques)	0,44 € (4 mg/j)
Moexipril (Moex®)	0,45 € (7,5 mg/j)
Zofénopril (Zofenil®)	0,54 € (30 mg/j)
Périndopril arginine (Coversyl®)	0,67 € (5 mg/j)

Sartans	
Losartan (Cozaar®, génériques)	0,34 € (50 mg/j)
Telmisartan (Micardis®, Pritor®)	0,58 € (40 mg/j)
Eprosartan (Teveten®)	0,60 € (600 mg/j en 2 prises)
Candésartan (Atacand®, Kenzen®)	0,61 € (8 mg/j)
Irbésartan (Aprovel®)	0,62 (150 mg/j)
Valsartan (Nisis®, Tareg®)	0,63 € (80 mg/j)
Olmésartan (Alteis®, Olmetec®)	0,65 € (20 mg/j)

La prescription doit observer dans tous les cas la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

CONCLUSION

- Selon les études comparatives publiées, les IEC et les sartans ont une efficacité antihypertensive et une tolérance similaires dans l'HTA essentielle non compliquée. Seule les différencie la survenue d'une toux sèche, plus fréquente sous IEC, mais cédant à l'arrêt du traitement. En revanche, le coût du traitement est en général plus élevé avec un sartan qu'avec un IEC.
- Aussi, lorsque le médecin est amené à prescrire un inhibiteur du système rénine-angiotensine pour traiter une HTA essentielle, il est recommandé de prescrire plutôt un IEC qu'un sartan en première intention et de réserver les sartans aux patients ayant une toux sous IEC.

© Haute Autorité de Santé – MàJ 2010

HAS

Comme l'ensemble des publications de la HAS, ce document est disponible sur
www.has-sante.fr

Octobre 2008 - Mise à jour septembre 2010

Références bibliographiques

1. ROSMAN S. Les pratiques de prescription des médecins généralistes. Une étude sociologique comparative entre la France et les Pays-Bas. In BLOY G, SCHWEYER FX. Singuliers Généralistes : Sociologie de la médecine générale. Rennes : Presse de l'École des Hautes Études en Santé Publique, 2010. p. 117-131.
2. Développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses validées. Rapport d'orientation. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [En ligne], avril 2011 [consulté le 12 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr>.
3. LOUIS SIMONET M. La prescription thérapeutique : un acte sous influences. *Med Hyg* 1998;56:2073-2077.
4. COHEN M, FERRIER BM, WOODWARD CA, GOLDSMITH CH. Gender differences in practice patterns of Ontario family physicians (McMaster medical graduates). *J Am Med Womens Assoc* 1991;46:49-54.
5. DAVIDSON W, MOLLOY DW, SOMERS G, BEDAR M. Relation between physician characteristics and prescribing for elderly people in New Brunswick. *CMAJ* 1994;150(6):917-920.
6. TAZIAUX P, FRANCK J, LUDOVICY R, ALBERT A. A study of general practitioners' prescribing behaviour to the elderly in Wallonia, Belgium. *Eur J Public Health* 1996;6(1):49-57.
7. STEFFENSEN FH, SØRENSEN HT, OLESEN F. Diffusion of new drugs in Danish general practice. *Fam Pract* 1999;16(4):407-413.
8. TAMBLYN R, McLEOD P, HANLEY JA, GIRARD N, HURLEY J. Physician and practice characteristics associated with the early utilization of new prescription drugs. *Med Care* 2003;41(8):895-90.
9. INMAN W, PEARCE G. Prescriber profile and post-marketing surveillance. *Lancet* 1993;342(8872):658-661.
10. MORABIA A, FABRE J, DUNAND JP. The influence of patient and physician gender on prescription of psychotropic drugs. *J Clin Epidemiol* 1992;45(2):111-116.
11. BOWMAN MW, GEHLBACH SH. Sex of physician as a determinant of psychosocial problem recognition. *J Fam Pract* 1980;10(4):655-659.
12. Avis sur le médicament, adopté par le Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie. Site Web de la Sécurité Sociale [en ligne], juin 2006 [consulté le 9 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/hcaam_avis_060629.pdf>.
13. LE FUR P, LE PAPE A, SERMET C. La prescription pharmaceutique des médecins libéraux en 1994. *CREDES : Questions d'économie de la santé* février 1998, n°6, 6 f.
14. MOUSQUES J, RENAUD T, SERMET C. La variabilité des pratiques médicales en médecine générale: le cas des hyperlipidémies. *CREDES : Biblio n°1360* octobre 2001. 128 f.
15. HUTCHINSON JM, FOLEY RN. Method of physician remuneration and rates of antibiotic prescription. *CMAJ* 1999;160(7):1013-1017.
16. HUTCHINSON JM, JELINSKI S, HEFFERTON D, DESAULNIERS G, PERFREY PS. Role of diagnostic labeling in antibiotic prescription. *Can Fam Physician* 2001;47:1217-1224.
17. SALISBURY C, BOSANQUET N, WILKINSON E, BOSANQUET A, HASLER J. The implementation of evidence-based medicine in general practice prescribing. *Br J Gen Pract* 1998;48:1849-1851.

18. AMAR E, PEREIRA C. Les prescriptions des médecins généralistes et leurs déterminants. *DREES : Études et Résultats* novembre 2005, n°440, 12 f.

19. JAYE C, TILYARD M, A qualitative comparative investigation of variation in general practitioners' prescribing patterns. *Br J Gen Pract* 2002;52(478):381-386.

20. WILLIAMSON PM. The adoption of new drugs by doctors practising in group and solo practice. *Soc Sci Med* 1975;9(4-5):233-236.

21. PEAY MY, PEAY ER. The role of commercial sources in the adoption of a new drug. *Soc Sci Med* 1988;26(12):1183-1189.

22. BJERRUM L, BERGMAN U. Wide variation in the number of different drugs prescribed by general practitioners. A prescription database study. *Scand J Prim Health Care* 2000;18(2):94-98.

23. McCARTHY M, WILSON-DAVIS K, McGAVOCK H. Relationship between the number of partners in a general practice and the number of different drugs prescribed by that practice. *Br J Gen Pract* 1992;42(354):10-12 .

24. DE BAKKER DH, COFFIE DS, HEERDINK ER, VAN DIJK L, GROENEWEGEN PP. Determinants of the range of drugs prescribed in general practice: a cross-sectional analysis. *BMC Health Serv Res* 2007;7:132.

25. ASHWORTH M, ARMSTRONG D. The relationship between general practice characteristics and quality of care: a national survey of quality indicators used in the UK Quality and Outcomes Framework, 2004-5. *BMC Fam Pract* 2006;7:68.

26. DENIG P, HAAIJER-RUSKAMP FM, ZIJSLING DH. How physicians choose drugs. *Soc Sci Med* 1988;27(12):1381-1386.

27. FEELY J, CHAN R, McMANUS J, O'SHEA B. The influence of hospital-based prescribers on prescribing in general practice. *Pharmacoeconomics* 1999;16(2):175-181.

28. JONES MI, GREENFIELD SM, JOWETT S, BRADLEY CP, SEAL R. Proton pump inhibitors : a study of Gps' prescribing. *Fam Pract* 2001;18:333-338.

29. ROBERTSON J, TRELOAR CJ, SPROGIS A, HENRY DA. The influence of specialists on prescribing by GPs. A qualitative study. *Aust Fam Physician* 2003;32(7):573-576.

30. MOUSQUES J, RENAUD T, SCEMAMA O. Variabilité des pratiques médicales en médecine générale : la prescription d'antibiotiques dans la rhinopharyngite aiguë. *CREDES : Questions d'économie de la santé*, août 2003, n°70, 6 f.

31. Point de conjoncture n°25 : des tendances de fond aux mouvements de court terme. Site Web de la CNAMTS - Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés [en ligne], mai 2004 [consulté le 29 décembre 2011]. Disponible sur internet <http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Point_conjoncture_25.pdf>.

32. BJERRUM L, SØGAARD J, HALLAS J, KRAGSTRUP J. Polypharmacy in general practice: differences between practitioners. *Br J Gen Pract* 1999;49(440):195-198.

33. KANDEL O, RIPAULT A, JOURDAIN M, BOUCHE G. Does the duration of medical consultations have an impact on the prescription of psychotropic drugs? Cross-sectional study carried out in general practice on 2,896 procedures. *Rev Prat* 2008;58(suppl. 12):19-24.

34. HOWIE JG, PORTER AM, FORBES JF. Quality and the use of time in general practice: widening the discussion. *BMJ* 1989;298(6679):1008-1010.

35. LUNDKVIST J, AKERLIND I, BORGGUIST L, MÖLSTAD S. The more time spent on listening, the less time spent on prescribing antibiotics in general practice. *Fam Pract* 2002;16(6):638-640.

36. AUVRAY L, HENSGEN F, SERMET C. La diffusion de l'innovation pharmaceutique en médecine libérale : revue de la littérature et premiers résultats français. *CREDES : Questions d'économie de la santé*, Novembre 2003, n°73, 8 f.

37. DYBDAHL T, SØNDERGAARD J, KRAGSTRUP J, KRISTIANSEN IS, ANDERSEN M. Primary care physicians' adoption of new drugs is not associated with their clinical interests: A pharmacoepidemiologic study. *Scand J Prim Health Care* 2011;29:117-121.

38. JYRKKÄ J, ENLUND H, KORHONEN MJ, SULKAVA R, HARTIKAINEN S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. *Drugs Aging*, 2009;26(6):493-503.

39. BJERRUM L, SØGAARD J, HALLAS J, KRAGSTRUP J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54(3):197-202.

40. DELGA C, MEGNIN Y, OUSTRIC S, et al. A pilot study in general practice: pressure to prescribe. *Thérapie* 2003;58(6):513-517.

41. KISELY S, LINDEN M, BELLANTUONO C, SIMON G, JONES J. Why are patients prescribed psychotropic drugs by general practitioners? Results of an international study. *Psychol Med* 2000;30(5):1217-1225.

42. McGAVOCK H, WILSON-DAVIS K, MILLIGAN OFFICER EA. Completing the triangle — relationships between practice demography, general practitioner workload and prescribing. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1993;2(2):133-143.

43. FRANC C, LE VAILLANT M, ROSMAN S, PELLETIER-FLEURY N. La prise en charge des enfants en médecine générale: une typologie des consultations et visites. *DREES : Études et Résultats*, Août 2007, n°588, 8 f.

44. HOPSTAKEN RM, BUTLER CC, MURIS JW, et al. Do clinical findings in lower respiratory tract infection help general practitioners prescribe antibiotics appropriately? An observational cohort study in general practice. *Fam Pract* 2006;23(2):180-187.

45. PROSSER H, ALMOND S, WALLEY T. Influences on GPs' decision to prescribe new drugs-the importance of who says what. *Fam Pract* 2003;20(1):61-68.

46. DE SAINT-HARDOUIN G, GOLDGEWICHT M, KEMENY G, RUFAT P, PERRONE C. Evaluation de la pression des parents sur les médecins pour la prescription des antibiotiques dans les infections ORL de l'enfant en ville. *Med Mal Infect* 1997;27(spécial):372-378.

47. BRITTEN N. Patients' demands for prescriptions in primary care. *BMJ* 1995;310(6987):1084-1085.

48. ASHWORTH M, CHARLTON J, BALLARD K, LATINOVIC R, GULLIFORD M. Variations in antibiotic prescribing and consultation rates for acute respiratory infection in UK general practices 1995-2000. *Br J Gen Pract* 2005;55(517):603-608.

49. BUTLER CC, ROLLNICK S, PILL R, MAGGS-RAPPORT F, STOTT N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ* 1998;317:637-642.

50. HARBARTH S, ALBRICH W, BRUN-BUISSON C. Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: a sociocultural perspective. *Emerg Infect Dis* 2002;8(12):1460-1467.

51. VEGA A. Les déterminants de la décision médicale: un point de vue sociologique. *Médecine* 2009;5(6):282-286.

52. MURLOW CD, COOK DJ, DAVIDOFF F. Systematic reviews: critical links in the great chain of evidence. *Ann Intern Med* 1997;126(5):389-391.

53. PRESCRIRE REDACTION. Discerner les éléments d'information. *La Revue Prescrire* 2008;28(298):585-614.

54. COOK DJ, MURLOW CD, HAYNES RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997;126(5):376-380.

55. COEURIOT E. *Les différentes sources d'informations sur le médicament destinées aux professionnels de santé. Etat des lieux*. Thèse d'exercice de pharmacie. Lille : Université Lille 2 – Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille, 2010. 97 f.

56. HERMANGE MT, PAYET AM. Rapport d'information fait au nom de la commission des affaires sociale sur les conditions de mise sur le marché et le suivi des médicaments. *Sénat*, Paris, juin 2006, n°382, 319 f.

57. BRAS PL, DUHAMEL G. *Formation médicale continue et évaluation des pratiques professionnelles des médecins*. Paris : Inspection Générale des Affaires Sociales, novembre 2008, 58 f. Rapport n°RM2008-124P.

58. POIGNANT C. *L'information sur le médicament en médecine générale*. Thèse d'exercice de médecine. Besançon : Université de Franche Comté, Faculté de médecine et de pharmacie de Besançon, 2005. 168 f.

59. IDTALEB L, BROCVIELLE AL. Certification de la visite médicale: présentation des résultats d'étude. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], mars 2009 [consulté le 29 octobre 2009]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/enquete_has_ipsos_vm_032009.pdf>.

60. MAUVAIS A. *Les facteurs qui influencent la prescription de médicaments nouveaux en médecine générale*. Thèse d'exercice de médecine. Besançon : Université de Franche Comté, Faculté de médecine et de pharmacie de Besançon, 2010. 156 f..

61. Efficacité des méthodes de mise en œuvre des recommandations médicale. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], janvier 2000 [consulté le 12 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr>.

62. FLODGREN G, PARMELLI E, DOUMIT G, et al. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10(8):CD000125.

63. INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES. *Key capabilities of an electronic health record system : letter report*. Washington, D.C.: The National Academies Press, 2003. 31 f.

64. DESROCHES CM, CAMPBELL EG, ROA SR, et al. Electronic health records in ambulatory care--a national survey of physicians. *N Engl J Med* 2008;359(1):50-60.

65. TOBIN L, DE ALMEDIA NETO AC, WUTZKE S, et al. Influences on the prescribing of new drugs. *Aust Fam Physician* 2008;37(1-2):78-80,83.

66. Les entreprises du médicament en France - Eléments chiffrés - Edition 2011. Site Web du LEEM – Les Entreprises du médicament [en ligne], 2011 [consulté le 29 décembre 2011]. Disponible sur internet <http://www.leem.org/les-entreprises-du-medicament-en-france-elements-chiffres-edition-2011>.

67. WINDMEIJER F, DE LAAT E, DOUVEN R, MOT E. Pharmaceutical promotion and GP prescription behaviour. *Health Econ* 2006;15(1):5-18.

68. SUFRIN CB, ROSS JS. Pharmaceutical industry marketing: understanding its impact on women's health. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63(9):585-596.

69. BRAS PL, RICORDEAU P, ROUSSILLE B, SAINTOYANT V. *L'information des médecins généralistes sur le médicament*. Paris : Inspection Générale des Affaires Sociales, septembre 2007, 247 f. Rapport n°RM2007-136P.

70. Charte de la visite médicale: mise en oeuvre de la procédure de certification: juillet 2006 – octobre 2009: premier bilan. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne]. novembre 2009 [consulté le 9 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/premier_bilan_certif_vm_112009.pdf>.

71. RESSIT-CHARPENTIER F. *Les nouvelles approches promotionnelles dans l'industrie pharmaceutique en France*. Thèse d'exercice de pharmacie. Bordeaux : Université de Bordeaux 2, 2007. 133 f..

72. NARAYANAN S, MANCHANDA P, CHINTAGUNTA PK. Communication in new product categories: an application to the prescription antihistamines market. *Working Papers* [en ligne], 2003, 46 f. [consulté le 7 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.472881>.

73. LEXCHIN J. Doctors and detailers: therapeutic education or pharmaceutical promotion? *Int J Health Serv* 1989;19(4):663-679.

74. Site Web du LEEM : Les entreprises du médicament [en ligne]. Paris : Les Entreprises du Médicament [consulté le 5 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.leem.org>.

75. Unité géographique d'analyse. Site Web Wikipédia [en ligne]. Wikipédia, l'encyclopédie libre [consulté le 3 janvier 2012]. Disponible sur internet <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Unit%C3%A9_g%C3%A9ographique_d%27analyse&oldid=62349126 >.

76. GANDILLET S. *Qualité de l'information dispensée par les visiteurs médicaux aux médecins généralistes, réflexions sur l'intérêt de la visite médicale*. Thèse d'exercice de médecine. Nice : Université de Nice-Sophia Antipolis, 2006. 145 f.

77. MBONGUE TB, SOMMET A, PATHAK A, MONTASTRUC JL. "Medicamentation" of society, non-diseases and non-medications: a point of view from social pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(4):309-313.

78. CHEW LD, O'YOUNG TS, HAZLET TK, BRADLEY KA, MAYNARD C, LESSER DS. A physician survey of the effect of drug sample availability on physicians' behavior. *J Gen Intern Med* 2000;15(7):478-483.

79. ADAIR RF, HOLMGREN LR. Do drug samples influence resident prescribing behavior? A randomized trial. *Am J Med* 2005;118(8):881-884.

80. WAZANA A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000;283(3):373-380.

81. SCHRAMM J, ANDERSEN M, VACH K, KRAGSTRUP J, KAMPMANN JP, SØNDERGAAD J. Promotional methods used by representatives of drug companies: a prospective survey in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2007;25(2):93-97.

82. HARBOUN C. *Le marketing pharmaceutique*. Paris : Editions ESKA, 1995. 268 p. Collection marketing. ISBN 2-86911-246-7.

83. MARS A. *Les panels, outils incontournables des études de marché dans l'industrie pharmaceutique*. Paris : Heures de France, 2004. 152 p. ISBN 2-85385-260-1.

84. Site Web du GERS – Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques [en ligne]. Paris : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques [consulté le 5 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.gie-gers.fr>.

85. Charte GIE GERS – GERS SAS. Site Web du GERS – Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques [en ligne], novembre 2010 [consulté le 5 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.gie-gers.fr/piece_jointe/groupement/charte%20&%20annexes.pdf>.

86. CHARBIT O. *Influence de la publicité pharmaceutique sur la prescription*. Thèse d'exercice de médecine. Toulouse : Université Paul Sabatier Toulouse III, 2003. 136 f..

87. CRISTOFARI JJ. Médecins-labos : bien cerner les relations. *Pharmaceutiques*, avril 2008:68-69.

88. Site Web de Quatrax [en ligne]. Versailles : Quatrax [consulté le 6 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.quatrax.fr>.

89. Comité économique des produits de santé: rapport d'activité 2008. Site Web du ministère en charge de la santé [en ligne], juillet 2009 [consulté le 9 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/CEPS_-_rapport_activite_ceps_2008.pdf>.

90. Politique promotionnelles des laboratoires pharmaceutiques en France : quelles perspectives pour 2012 ? Présentation PowerPoint Eurostaf [en ligne], novembre 2008 [consulté le 30 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.eurostaf.fr/data/document/prsentation-semo-2008.pdf>.

91. Loi sur la transparence de l'information médicale : des enjeux majeurs. Site Web de Que Choisir [en ligne], avril 2009 [consulté le 30 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://image.quechoisir.org/var/ezflow_site/storage/original/application/a6ac5852570711d6544685417e6b3e94.pdf>.

92. Site Web du SNPM : Syndicat National de la Presse Médicale et des professions de santé [en ligne]. Paris : Syndicat National de la Presse Médicale et des professions de santé [consulté le 30 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www2.fnps.fr/snpm/>.

93. LIDSTONE J, COLLIER T. *Marketing planning for the pharmaceutical industry.* Aldershot : Gower, 1987. 186 p.

94. THOMSON AN, CRAIG BJ, BARHAM PM. Attitudes of general practitioners in New Zealand to pharmaceutical representatives. *Br J Gen Pract* 1994;44(382):220-223.

95. PETTY RE, CACIOPPO JT. *The elaboration likelihood model of persuasion.* In BERKOWITZ, L. (Ed.) Advances in experimental social psychology. New York: Academic Press, 1986, vol 19. p. 123-205.

96. D'AUTUME C, POSTEL-VINAY D. *Mission relative à l'organisation juridique, administrative et financière de la formation continue des professions médicales et paramédicales*. Paris : Inspection Générale des Affaires Sociales, janvier 2006, 116 f. Rapport n° 2006 002.

97. STEINBROOK R. Financial support of continuing medical education. *JAMA* 2008;299(9):1060-1062.

98. Formation médicale continue organisée par un organisme agréé en partenariat avec des entreprises de santé : code de bonnes pratiques. Site Web du LEEM – Les Entreprises du Médicaments [en ligne], novembre 2006 [consulté le 2 février 2012]. Disponible sur Internet <http://www.leem.org/sites/default/files/PDF%204.pdf>.

99. BOWMAN MA. The impact of drug company funding on the content of continuing medical education. *Mobius* 1986;6:66-69.

100. Use of educational grants by pharmaceutical manufacturers. Site Web the United States Senate: Committee on Finance [en ligne], octobre 2007 [consulté le 24 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://finance.senate.gov/library/prints/download/?id=86dc37ca-3d4a-4e3c-8178-4a3151238118>.

101. JACKSON T. Are you being duped ? *BMJ* 2001;322:1312.

102. Essai clinique. Site Web Wikipédia [en ligne]. Wikipédia, l'encyclopédie libre [consulté le 10 janvier 2012]. Disponible sur internet <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Essai_clinique&oldid=75791296>.

103. LEXCHIN J. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry: what does the literature say? *CMAJ* 1993;149(10):1401-1407.

104. YAPHE J, EDMAN R, KNISHKOWY B, HERMAN J. The association between funding by commercial interests and study outcome in randomized controlled drug trials. *Fam Pract* 2001;18(6):565-568.

105. CHO MK, BERO LA. The quality of drug studies published in symposium proceedings. *Ann Intern Med* 1996;124(5):485-489.

106. TURNER EH, MATTHEW AM, LINARDATOS E, TELL RA, ROSENTHAL R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358(3):252-260.

107. NORRIS P, HERXHEIMER A, LEXCHIN J, MANSFIELD P. Drug promotion – what we know, what we have yet to learn – reviews of materials in the WHO/HAI database on drug promotion. Site Web World Health Organization [en ligne]. 2005 [consulté le 6 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8109e/s8109e.pdf>.

108. BHANDARI M, BUSSE JW, JACKOWSKI D, et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ* 2004;170(4):477-480.

109. SILVERSTEIN FE, FAICH G, GOLDSTEIN JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284(10):1247-1255.

110. PRESCRIRE REDACTION. Célécoxib et « essai CLASS » : un exemple de manipulations industrielles. *La Revue Prescrire* 2008;22(231):623-625.

111. VEDULA SS, BERO L, SCHERER RW, DICKERSIN K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009;361(20):1963-1971.

112. CHAMBAUD L, KHENNOUF M, LANNELONGUE C, MORDELET P, DUSEHU E, GEFFROY L. Paris : Inspection Générale des Affaires Sociales, janvier 2009, 54 f. Rapport n°RM2008-147P.

113. CHOUDHRY NK, STELFOX HT, DETSKY AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002;287(5):612-617.

114. TAYLOR R, GILES J. Cash interests taint drug advice. *Nature* 2005;437(7062):1070-1071.

115. SALLES, C., URFALINO, P. Au bénéfice du doute – Les "notables de la ménopause" face aux risques du Traitement Hormonal Substitutif, rapport de recherche pour la MIRe-DRESS. Paris : Site Web d'Atoute.org : forum médical [en ligne]. septembre 2004 [consulté le 9 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.atoute.org/au_benefice_du_doute.pdf>.

116. MOFFATT B, ELLIOTT C. Ghost marketing: pharmaceutical companies and ghostwritten journal articles. *Perspect Biol Med* 2007;50(1):18-31.

117. Charte pour la communication sur internet des entreprises pharmaceutiques : mise à jour 2010. Site Web de l'AFSSAPS – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [en ligne], mars 2010 [consulté le 4 février 2012]. Disponible sur Internet <http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/470cb24e4f4a65f36a0523546bc1a6a0.pdf>.

118. STEINMAN MA, BERO LA, CHREN MM, LANDEFELD CS. Narrative review: the promotion of gabapentin: an analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med* 2006;145(4):284-293.

119. PRESCRIRE REDACTION. Stratégies de promotion des firmes pharmaceutiques : l'exemple du Neurontin°. *La Revue Prescrire* 2007;27(284):464-466.

120. OTHMAN N, VITRY A, ROUGHEAD EE. Quality of pharmaceutical advertisements in medical journals: a systematic review. *PloS one* [en ligne] 2009;4(7):e6350 [consulté le 19 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0006350>.

121. STRYER D, BERO LA. Characteristics of materials distributed by drug companies. An evaluation of appropriateness. *J Gen Intern Med* 1996;11(10):573-583.

122. CARDARELLI R, LICCIARDONE JC, TAYLOR LG. A cross-sectional evidence-based review of pharmaceutical promotional marketing brochures and their underlying studies: is what they tell us important and true? *BMC Fam Pract* 2006;7.

123. ZIEGLER MG, LEW P, SINGER BC. The accuracy of drug information from pharmaceutical sales representatives. *JAMA* 1995;273(16):1296-1298.

124. WAXMAN HA. The lessons of Vioxx--drug safety and sales. *N Engl J Med* 2005;352(25):2576-2578.

125. GOURDOUZE C. *La visite médicale en médecine générale : de la théorie à la pratique*. Thèse d'exercice de médecine. Paris : Université René Descartes Faculté de médecine Paris-Ouest, 1995. 98 f..

126. PRESCRIRE REDACTION. 15 ans d'observation et un constat : rien à attendre de la visite médicale pour mieux soigner. *La Revue Prescrire* 2006;26(272):383-389.

127. WITTINK DR. Analysis of ROI for Pharmaceutical Promotions (ARPP) – Presentation to the Association of Medical Publications, 18 septembre 2002. 36 f. Disponible sur Internet <http://www.docstoc.com/docs/41168806/Analysis-of-ROI-for-Pharmaceutical-Promotion-%28ARPP%29>.

128. CHINTAGUNTA PK, DESIRAJU R. Strategic pricing and detailing behaviour in international markets. *Marketing Sci* 2005;24(1):67-80.

129. Code on Interactions With Healthcare Professionals. Site Web de la PhRMA – The Pharmaceutical Manufacturers Association [en ligne], janvier 2009 [consulté le 5 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.phrma.org/about/principles-guidelines/code-interactions-healthcare-professionals>.

130. SPURLING GK, MANSFIELD PR, MONTGOMERY BD, et al. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. *PloS one* [en ligne] 2010;7(10):e1000352 [consulté le 9 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi %2F10.1371%2Fjournal.pmed.1000352>.

131. MANCHANDA P, HONKA E. The effects and role of direct-to-physician marketing in the pharmaceutical industry: an integrative review. *Yale J Health Policy Law Ethics* 2005;5(2):785-822.

132. SØNDERGAARD J, VACH K, KRAGSTRUP J, ANDERSEN M. Impact of pharmaceutical representative visits on GPs' drug preferences. *Fam Pract* 2009;26(3):204-209.

133. DARRIBES S. *Les déterminants de la prescription médicamenteuse :la visite médicale des laboratoires pharmaceutiques a-t-elle une influence sur la prescription des médecins généralistes ?* Thèse d'exercice de médecine. Bordeaux : Université de Bordeaux 2, 2010. 157 f..

134. VERDOUX H, COUGNARD A, GROLLEAU S, BEGAUD B. Impact of visits from pharmaceutical company representatives on antipsychotic prescription in primary care. *Schizophr Res* 2005;77(1):107-109.

135. Toubib or not to be – Séminaire du 21 mars 2008. Site Web de Quatrax [en ligne], mars 2008 [consulté le 6 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.quatrax-conseil.fr//_upload/ressources/telechargement/enquete_toubib_2007.pdf>.

136. FAVEREAU E. Les docteurs harcelés par les labos. *Libération*, 6 novembre 2007, p.15.

137. BADER JM. Les visiteurs médicaux épinglés par l'IGAS. *Le Figaro*, 6 novembre 2007.

138. DECUGIS JM, LABBE C, RECASENS O. Laboratoires pharmaceutiques : médecins sous influence. *Le Point*, 8 novembre 2007.

139. E.L. Dans un rapport remis au gouvernement, l'Inspection générale des affaires sociales préconise « un désarmement commercial organisé » de l'industrie pharmaceutique. *Les Echos*, 5 novembre 2007, n°20039, p. 4.

140. LIEB K, BRANDTÖNIES S. A survey of german physicians in private practice about contacts with pharmaceutical sales representatives. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(22):392-398.

141. HODGES B. Interactions with the pharmaceutical industry: experiences and attitudes of psychiatry residents, interns and clerks. *CMAJ* 1995;153(5):553-559.

142. POSSER H, WALLEY T. Understanding why GPs see pharmaceutical representatives: a qualitative interview study. *Br J Gen Pract* 2003;53(489):305-311.

143. RADIG P. *Une prescription sous influence ? Enquête d'opinion sur la visite médicale auprès de médecins généralistes du Bas-Rhin*. Thèse d'exercice de médecine. Strasbourg : Université Louis Pasteur – Faculté de médecine de Strasbourg, 2008. 99 f.

144. FISCHER MA, KEOUGH ME, BARIL JL, et al. Prescribers and pharmaceutical representatives: why are we still meeting? *J Gen Intern Med* 2009;24(7):795-801.

145. RUTLEDGE P, CROOKES D, McKINSTRY B, MAXWELL SR. Do doctors rely on pharmaceutical industry funding to attend conferences and do they perceive that this creates a bias in their drug selection? Results from a questionnaire survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12(8):663-667.

146. STEINMAN MA, SHLIPAK MG, McPHEE SJ. Of principles and pens: attitudes and practices of medicine housestaff toward pharmaceutical industry promotions. *Am J Med* 2001;110(7):551-557.

147. McGETTIGAN P, GOLDEN J, FRYER J, CHAN R, FEELY J. Prescribers prefer people: The sources of information used by doctors for prescribing suggest that the medium is more important than the message. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51(2):184-189.

148. AVORN J, CHEN M, HARTLEY R. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. *Am J Med* 1982;73(1):4-8.

149. CHIMONAS S, BRENNAN TA, ROTHMAN DJ. Physicians and drug representatives: exploring the dynamics of the relationship. *J Gen Intern Med* 2007;22(2):184-190.

150. LE BRETON-LEROUVILLOIS G. Atlas de la démographie médicale en région Bretagne : situation au 1er janvier 2009 – Sous la direction du Dr Patrick ROMESTAING. Paris : Site Web de l'Ordre National des Médecins [en ligne], 2010 [consulté le 31 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.conseil-national.medecin.fr/system/files/bretagne.pdf?download=1>.

151. PESTY F. Une visite médicale pour « faire vivre » les accords conventionnels sur le médicament. Conférence des Directeurs d'URCAM. Paris, 20 juillet 2005. Disponible sur Internet <http://pouruneprescriptionplusefficientedumedicament.pagesperso-orange.fr/index_fichiers/Page438.htm>.

152. Site Web de l'OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques [en ligne]. Paris : Organisation de Coopération et de Développement Economiques [consulté le 9 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.oecd.org>.

153. Comptes nationaux de la santé – 2010 – Vue d'ensemble. Site Web du Ministère en charge de la santé [en ligne], novembre 2011 [consulté le 9 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/02_cns_2010_vue_ensemble-2.pdf>.

154. La maîtrise des dépenses de médicaments. Site Web de la Cour des comptes [en ligne], septembre 2011 [consulté le 30 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.ccomptes.fr/fr/CC/documents/RELFSS/Rapport_securite_sociale_2011_maitrise_depenses_medicaments_4.pdf>.

155. COCHRANE AL, ST LEGER AS, MOORE F. Health service "input" and mortality "output" in developed countries. *J Epidemiol Community Health* 1968;32:200-205.

156. LE PEN C. Consommation pharmaceutique et indicateurs de santé publique. Paris : Site Web du LEEM : les Entreprises du Médicament [en ligne], juin 2009 [consulté le 10 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.leem.org/sites/default/files/1429.pdf>.

157. Rapport d'information sur la prescription, la consommation, et la fiscalité des médicaments. Site Web de l'Assemblée Nationale [en ligne], avril 2008 [consulté le 30 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/rap-info/i0848.pdf> Rapport n°848.

158. Le rapport des Français et des Européens à l'ordonnance et aux médicaments. Site Web de la CNAMTS - Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés [en ligne], 2005 [consulté le 12 janvier 2012]. Disponible sur internet <http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Le_rapport_des_Francais_et_des_Europeens.pdf>.

159. Point de conjoncture n°4-5 : des tendances de fond aux mouvements de court terme. Site Web de la CNAMTS - Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés [en ligne], septembre 2002 [consulté le 29 décembre 2011]. Disponible sur internet <http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Point_conjoncture_04_05.pdf>.

160. Inhibiteur de l'enzyme de conversion. Site Web Wikipédia [en ligne]. Wikipédia, l'encyclopédie libre [consulté le 10 janvier 2012]. Disponible sur internet <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Inhibiteur_de_l%27enzyme_de_conversion&oldid=75899792 >.

161. Site Web de la BCB : Banque Claude Bernard [en ligne]. Boulogne-sur-mer : Banque Claude Bernard [consulté le 10 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.resip.fr>.

162. La France, 10,5 millions d'hypertendus traités. Site Web de la CNAMTS - Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés [en ligne], juin 2008 [consulté le 10 janvier 2012]. Disponible sur internet <http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP-HTA_02.pdf>.

163. Les IEC et la sartans dans les Hauts-de-Seine – remboursements de juin 2010 à mai 2011. Site Web de la CNAMTS - Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés [en ligne], septembre 2011 [consulté le 10 décembre 2011]. Disponible sur internet <http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/3.2.4_a_Etude_IECS.pdf>.

164. LOPEZ-SENDON J, SWEDBERG K, McMURRAY J, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(16):1454-1470.

165. Recommandations 2007 ESH/ ESC pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. Site Web de la SFHTA – Société française d'hypertension artérielle [en ligne], juin 2008 [consulté le 20 novembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.sfhta.net/IMG/pdf/EHS-2007.pdf>.

166. REBOLDI G, ANGELI F, CAVALLINI C, GENTILE G, MANCIA G, VERDECCHIA P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26(7):1282-1289.

167. Quick reference guide – Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. Site Web du NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence [en ligne], juin 2006 [consulté le 20 novembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg034quickrefguide.pdf> NICE clinical guideline 34.

168. MATCHAR DB, McCRORY DC, ORLANDO LA, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148(1):16-29

169. POWERS BJ, COEYTAUX RR, DOLOR RJ, et al. Updated Report on Comparative Effectiveness of ACE inhibitors, ARBs, and Direct Renin Inhibitors for Patients with Essential Hypertension: Much More Data, Little New Information. *J Gen Intern Med*, décembre 2011 [en ligne avant publication]. Disponible sur Internet <DOI : 10.1007/s11606-011-1938-8>.

170. COHN-ZANCHETTA E, MIDY F. Note de cadrage – Evaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], 2010 [consulté le 15 mars 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/note_de_cadrage_evaluation_des_medicaments_antihypertenseurset_place_dans_la_strategie_therapeutique.pdf>.

171. Médicaments remboursés: analyse de la consommation en 2007. Site Web de la CNAMTS - Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés [en ligne], août 2008 [consulté le 10 janvier 2012]. Disponible sur internet <http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/medicam_2008.pdf>.

172. Point d'information – Médicaments: une croissance modérée des dépenses en 2009, dans la tendance de ces dernières années. Site Web de la CNAMTS - Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés [en ligne], septembre 2010 [consulté le 10 janvier 2012]. Disponible sur internet <http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Medicam_vdef.pdf>.

173. HOREL S. *Les Médicamenteurs : labos, médecins, pouvoirs publics : enquête sur des liaisons dangereuses*. Paris : Éditions du Moment, 2010. 516 p. ISBN : 978-2-35417-068-4.

174. GREVING JP, DENIG P, VAN DER VEEN WJ, BELTMAN FW, STURKENBOOM MC, HAAIJER-RUSKAMP FM. Determinants for the adoption of angiotensin II receptor blockers by general practitioners. *Soc Sci Med* 2006;63(11):2890-2898.

175. Comité économique des produits de santé: rapport d'activité 2006. Site Web du ministère en charge de la santé [en ligne], juillet 2007 [consulté le 9 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/CEPS_-_rapport_activite_ceps_2006.pdf>.

176. Comité économique des produits de santé: rapport d'activité 2007. Site Web du ministère en charge de la santé [en ligne], juillet 2008 [consulté le 9 décembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/CEPS_-_rapport_activite_ceps_2007.pdf>.

177. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA essentielle non compliquée – Comment choisir entre IEC et sartans? – Mise à jour 2010. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [En ligne], septembre 2010 [consulté le 28 mars 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/fiche_iec_sartans_011008.pdf>.

178. MICHEL P, MINODIER C, LATHELIZE M, et al. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. Site Web du ministère en charge de la santé [en ligne], novembre 2010 [consulté le 12 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/article201017.pdf>.

179. HOVSTADIUS B, HOVSTADIUS K, ASTRAND B, PETERSSON G. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clin Pharmacol* 2010;10.

180. BJERRUM L, ROSHOLM JU, HALLAS J, KRAGSTRUP J. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53(1):7-11.

181. GORARD DA. Escalating polypharmacy. *QJM* 2006;99(11):797-800.

182. BERNDT S, MAIER C, SCHÜTZ HW. Polymedication and medication compliance in patients with chronic non-malignant pain. *Pain* 1993;52(3):331-339.

183. COLLEY CA, LUCAS LM. Polypharmacy: the cure becomes the disease. *J Gen Intern Med* 1993;8(5):278-283.

184. Consommation et dépenses de médicaments en France et en Europe: évolutions 2006-2009. Site Web de la CNAMTS - Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés [en ligne], 2005 [consulté le 12 janvier 2012]. Disponible sur internet <http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Consommation_medicaments_en_Europe_vdef_01.pdf>.

185. Informations sur le médicament : quels besoins, quelles réponses ? Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], décembre 2007 [consulté le 20 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/cr_tr24_rencontres_2007.pdf>.

186. Site Web de la HAS : Haute Autorité de Santé [en ligne]. Saint-Denis La Plaine : Haute Autorité de Santé [consulté le 15 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr>.

187. PRESCRIRE REDACTION. Le segment-clé du mois -glitazone. *La Revue Prescrire* 2007;27(285):502.

188. Avis de Transparence Actos. Site Web de Takeda – Laboratoires Takeda [en ligne], 2009 [consulté le 29 juin 2011]. Disponible sur Internet <http://www.takeda.fr/nosairestherapeutiques/Documents/Avis%20de%20Transparence %20Actos%2015%20mg.pdf>.

189. Avis de la Commission de la Transparence de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé – Avandia 2 mg, 4 mg, 8 mg. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], octobre-novembre 2000 [consulté le 29 juin 2011].

190. Avis de la Commission de la Transparence – Avandia 2 mg, 4 mg, 8 mg. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], mars 2004 [consulté le 29 juin 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031546.pdf>.

191. PRESCRIRE REDACTION. Ni seules, ni associées : pas de glitazones pour les patients diabétiques. *La Revue Prescrire* 2007;27(283):333.

192. PRESCRIRE REDACTION. Rosiglitazone (Avandia°), pioglitazone (Actos°), deux nouveaux antidiabétiques oraux trop peu évalués. *La Revue Prescrire* 2002;22(231):569-577.

193. PRESCRIRE REDACTION. Dépenses pharmaceutiques : la non qualité coûte cher. *La Revue Prescrire* 2010;30(322):606-607.

194. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation) – Recommandation de Bonne Pratique. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], novembre 2006 [consulté le 15 mars 2011]. Recommandation retirée le 2 mai 2011.

195. Décision du Conseil d'État n°334396. Site Web du Conseil d'État [en ligne], avril 2011 [consulté le 17 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.conseil-etat.fr/>.

196. Suspension de l'AMM des médicaments antidiabétiques contenant de la rosiglitazone (Avandia°, Avandamet° et Avaglim°). Site Web de l'AFSSAPS – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [en ligne], 23 septembre 2010 [consulté le 29 juin 2011]. Disponible sur Internet <http://www.afssaps.fr/>.

197. Mise en garde de l'AFSSAPS sur l'utilisation de la pioglitazone en traitement chronique chez les patients diabétiques (Actos°, Competact°). Site Web de l'AFSSAPS – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [en ligne], 19 avril 2011 [consulté le 29 juin 2011]. Disponible sur Internet <http://www.afssaps.fr/>.

198. Avis de la Commission de la Transparence de la HAS – Januvia 100 mg. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], juin 2009 [consulté le 18 novembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/januvia_-_ct-6376.pdf>.

199. Avis de la Commission de la Transparence de la HAS – Galvus 50 mg. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], décembre 2008 [consulté le 18 novembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/galvus_-_ct-5731.pdf>.

200. Avis de la Commission de la Transparence de la HAS – Onglyza 5 mg. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], décembre 2009 [consulté le 18 novembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/onglyza_-_ct-7111.pdf>.

201. Note de cadrage – stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], février 2011 [consulté le 15 mars 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/diabete_type_2_-_note_de_cadrage.pdf>.

202. PRESCRIRE REDACTION. Saxagliptine (Onglyza°) : aussi peu efficace que les autres gliptines et un potentiel élevé d'interactions médicamenteuses. *La Revue Prescrire* 2010;30(323):646-651.

203. CARS O, MÖLSTAD S, MELANDER A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357(9271):1851-1853.

204. GOOSSENS H, FERECH M, VANDER STICHELE R, ELSEVIERS M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365(9459):579-587.

205. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France – Rapport d'expertise. Site Web de l'AFSSAPS – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [en ligne], juin 2011 [consulté le 13 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/263354f238b8f7061cdb52319655ca07.pdf>.

206. PEPIN S, RICORDEAU P. Points de repère n°6 : La consommation d'antibiotiques: situation en France au regard des autres pays européens. Site Web de la CNAMTS - Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés [en ligne], novembre 2006 [consulté le 13 janvier 2012]. Disponible sur internet <http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n__6.pdf>.

207. Émergence des bactéries multi-résistantes – Importance renforcée du bon usage des antibiotiques. Site Web de l'AFSSAPS – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [en ligne], novembre 2010 [consulté le 13 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/9d362917f68e27328483ab1320f1bed7.pdf>.

208. KLUGMAN KP. Antibiotic selection of multiply resistant pneumococci. *Clin Infect Dis* 2001;33(4):489-491.

209. Résistance aux anti-infectieux – Données par pathogène – Streptococcus pneumoniae. Site Web de l'InVS – Institut de veille sanitaire [en ligne], février 2010 [consulté le 14 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.invs.sante.fr/surveillance/resistance/agents_pathogenes/fiche_streptococcus_pneumoniae.pdf>.

210. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Site Web du ministère en charge de la santé [en ligne], novembre 2011 [consulté le 13 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf>.

211. CLEARY JD. Impact of pharmaceutical sales representatives on physician antibiotic prescribing. *J Pharm Technol* 1992;8(1):27-29.

212. Conférence de consensus : prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. Site Web de la SPILF – Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française – et du CMIT – Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales [en ligne], mars 2006 [consulté le 15 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/inf_respir_long2006.pdf>.

213. NSEIR S, ADER F, MARGUETTE CH, DUROCHER A. Impact de l'utilisation des fluoroquinolones sur l'émergence des bactéries multirésistantes. *Pathol Biol (Paris)* 2005;53(8-9):470-475.

214. Avis de la Commission de la Transparence de la HAS – Tavanic 500 mg. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], février 2006 [consulté le 18 novembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032528.pdf>.

215. Avis de la Commission de la Transparence de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé – Tavanic 500 mg. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], mai 2002 [consulté le 18 novembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/tavanic3corrig_351.pdf>.

216. Avis de la Commission de la Transparence de la HAS – Tavanic 500 mg. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], juillet 2010 [consulté le 15 mars 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/tavanic_-_ct-8099.pdf>.

217. PRESCRIRE REDACTION. Les fluoroquinolones à visée ORL et respiratoire en ambulatoire : rarement adaptées à la situation. *La Revue Prescrire* 2002;22(231):608-610.

218. Avis de la Commission de la Transparence – Izilox 400 mg. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], décembre 2001 [consulté le 18 novembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020848.pdf>.

219. Avis de la Commission de la Transparence de la HAS – Izilox 400 mg. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], novembre 2006 [consulté le 18 novembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3923_izilox_.pdf>.

220. Point d'information sur Izilox° (moxifloxacine) – Modification des conditions d'utilisation. Site Web de l'AFSSAPS – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [en ligne], 29 juillet 2008 [consulté le 13 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.afssaps.fr>.

221. Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence de la HAS – Izilox. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], juillet 2010 [consulté le 18 novembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/synthese_davis_izilox_-_ct-8141.pdf>.

222. Information importante de pharmacovigilance concernant Izilox°, Bayer Santé. Site Web de l'AFSSAPS – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [en ligne], février 2008 [consulté le 13 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.afssaps.fr>.

223. Avis de la Commission de la Transparence – Ketek 400 mg. Site Web de la HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne], mars 2002 [consulté le 18 novembre 2011]. Disponible sur Internet <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020986.pdf>.

224. JANUS C, SAINT-PIERRE A. Information importante relative à la restrictions des indications, la nouvelle contre-indication et la sécurité d'emploi de Ketek – Lettre aux professionnels de santé. Site Web de l'AFSSAPS – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [en ligne], avril 2007 [consulté le 13 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.afssaps.fr>.

225. Point d'information sur la réévaluation de Ketek (télithromycine) – Questions/ réponses. Site Web de l'AFSSAPS – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [en ligne], mars 2007 [consulté le 13 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.afssaps.fr>.

226. LE BRETON-LEROUVILLOIS G. Atlas de la démographie médicale en France : situation au 1er janvier 2009. Paris : Site Web de l'Ordre National des Médecins [en ligne], 2009 [consulté le 17 février 2012]. Disponible sur Internet <http://www.conseil-national.medecin.fr/system/files/atlas2009_0.pdf?download=1>.

227. Programmes de qualité et d'efficience « Maladie » – Partie Objectifs/ Résultats (Partie 2) – Assurer un égal accès aux soins – Inégalités financières – Importance des dépassements tarifaires. Site Web de la Sécurité Sociale [en ligne], octobre 2011 [consulté le 11 janvier 2012]. Disponible sur Internet <http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/2011_plfss_pqe_maladie_1_4.pdf>.

228. LAJOUX C. Courrier de Christian Lajoux à madame Catherine Lemorton. Site Web du LEEM – Les Entreprises du médicament [en ligne], mai 2008 [consulté le 30 décembre 2011]. Disponible sur internet <http://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/discours/29_1252.pdf>.

229. TAYLOR L. Senate bill the first step to a « US NICE ? ». *PharmaTimes Magazine*, 10 août 2008.

230. SAUL S. Gimme an Rx ! Cheerleaders Pep Up Drug Sales. *The New York Times*, 28 novembre 2005.

231. PRESCRIRE REDACTION. Cercles de qualité médecins-pharmaciens suisses : intérêt confirmé. *La Revue Prescrire* 2008;26(297):542-544.

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE

Faculté de Médecine

*****

AUTORISATION D'IMPRIMER

****

Présentée par Monsieur le Professeur LEJEUNE

Titre de la thèse Etude de l'impact de la visite médicale sur la qualité des prescriptions des médecins généralistes Bretons

ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE :

OUI... ~~NON...~~

En foi de quoi la présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à

M FOISSET Etienne

Fait à BREST, le 22 février 2012

Le Président du Jury de Thèse,

VISA du Doyen de la faculté

A BREST, le

Le Doyen,

UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE BREST

FOISSET (Etienne) – Etude de l'impact de la visite médicale sur la qualité des prescriptions des médecins généralistes bretons – 181 f., ill., tabl., schémas.
Th. Méd. : BREST 2012

RESUME :
INTRODUCTION : Les laboratoires pharmaceutiques sont une source importante d'information sur le médicament à destination des médecins, essentiellement via la visite médicale. Des études montrent que ces informations sont souvent biaisées. Ce travail avait pour objectif de voir si le fait de recevoir des visiteurs médicaux modifiait la qualité des prescriptions des médecins généralistes par rapport aux recommandations.
METHODE : étude transversale par questionnaire soumis à des médecins et analyse de données de prescription extraites des fichiers de l'Assurance Maladie.
RESULTATS : pour une médecin, le fait d'être classé dans un groupe où la fréquence de réception des visiteurs médicaux est élevée augmente la probabilité que ses prescriptions soient de moins bonne qualité. Prescriptions plus onéreuses par augmentation du coût moyen par ordonnance et augmentation du rapport de prescription sartans/ IEC. Prescriptions plus iatrogènes ou de bénéfice incertain pour le patient par augmentation du risque de poly-médication, augmentation de la prescription de *pioglitazone* (avant son interdiction), et augmentation de la prescription de gliptines. Prescriptions plus à risque de favoriser le développement de résistances bactériennes par augmentation des prescriptions d'antibiotiques à large spectre.
CONCLUSION : cette étude démontre un parallélisme entre le fait de recevoir des visiteurs médicaux et des comportements de prescription reflétant les objectifs commerciaux des firmes pharmaceutiques, au détriment des patients, des caisses d'assurance maladie, ou de la gestion de risques sanitaires. Les liens statistiques n'ont pu être établis en raison d'une obligation d'anonymisation, mais les résultats des études réalisées sur ce sujet vont dans le même sens.

MOTS CLES :
VISITE MEDICALE
LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES
QUALITE DE PRESCRIPTION
MEDECIN GENERALISTE
IATROGENIE
SANTE PUBLIQUE

JURY :

Président : Pr LEJEUNE

Membres : Pr DELEMER
Pr LE RESTE
Dr VARNOUX

DATE DE SOUTENANCE :
1er mars 2012

ADRESSE DE L'AUTEUR :
Capitainerie du Port – Quai du Styvel – 29600 MORLAIX