



**HAL**  
open science

# L'évaluation du bon usage du médicament en France : définitions, enjeux et méthodes en pharmaco-épidémiologie

Bénédicte Sabin

► **To cite this version:**

Bénédicte Sabin. L'évaluation du bon usage du médicament en France : définitions, enjeux et méthodes en pharmaco-épidémiologie. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01153922

**HAL Id: dumas-01153922**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01153922>**

Submitted on 20 May 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

N° 23

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par Bénédicte SABIN  
Né(e) le 8/06/1988 à Le-Blanc-Mesnil (93)  
Le 06/02/2015

**L'évaluation du bon usage du médicament en France :**  
*Définitions, enjeux et méthodes en pharmaco-épidémiologie*

Directrice de thèse  
Mme le Dr Annie FOURRIER-REGLAT

Mme le Dr Marie BAUMEVIEILLE

Mme le Dr Françoise PENOUIL

Présidente

Membre du jury

## REMERCIEMENTS

A Madame Baumevaille,

Pour avoir accepté avec enthousiasme et intérêt de présider cette thèse,

A Annie Fourrier,

Pour avoir accepté de m'accompagner dans cette thèse depuis le début avec franchise, dynamisme et humour,

Pour m'avoir donné la vocation du métier de pharmaco-épidémiologiste,

Merci de la confiance que vous m'avez accordée.

A Françoise,

Pour votre soutien, votre amitié, depuis le début. Merci de me faire l'honneur de faire partie du jury de cette thèse.

A mes parents,

Pour leur soutien tout au long de ces études,

Pour m'avoir appris que jamais rien n'était acquis.

A ma sœur,

Pour être la personne la moins rancunière au monde.

A ma tante,

Pour son soutien, sa bonne humeur, son absence de jugement.

A ma famille adoptive, Laura, Ana, Cécile & Manu,

Merci de votre bienveillance et de votre soutien.

A mes amis, mes frères,

Thomas, Luc, Antho, Babine, Bastien.

Quand je pense à ma vie, je pense à vous.

A mes amis pharmaciens ayant partagé ces années études,  
A Lucie, pour ta bonne humeur,  
A Julia, mon rayon de soleil, celle qui m'a tant appris,  
A Christophe, Marcela, Margaux, Marion, Joëlle, Estelle..

A ceux qui ne croisent plus mon chemin mais à qui je dois beaucoup,  
Merci à Vincent, Solène, Francesca, Philou, Chico, Sara.

A mes collègues, anciens et nouveaux,  
A Magalie, Armelle et Célia du CAPTV, pour votre affection et pour m'avoir permis de grandir en ne m'en rendant pas compte,  
A Sophie, pour être celle qui sait tout, celle qui a toujours tout compris dès le début mais surtout pour être la plus disponible au monde,  
A Nico, pour ton amitié, nos soirées loose et nos blagues pourries,  
A Laure, pour ton soutien outre-atlantique,  
A Isa, mon petit robot #soulmate.

A mes collègues d'IMS,  
A Agnès, les Nadia, Cathy, Sonia, Marion, Alex, pour votre bonne humeur,  
A Nathalie et Fred, pour m'apprendre tant au niveau humain que professionnel,  
A Isa, pour ton soutien,  
A Asma, pour m'avoir suivie et motivée à finir cette thèse,  
A Massoud, pour avoir cru en moi,  
A toute l'équipe RWES qui se serre les coudes depuis le début.

A tous ceux que je n'ai pas cité, mais qui ont compté un moment ou à un autre et qui m'ont permis d'avancer,

A Antoine, pour toutes les choses qu'on ne s'est pas dites et les bons moments qu'il nous reste à passer.

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>4</b>
<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>6</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTE DES ABBREVIATIONS .....</b>	<b>7</b>
<b>TABLE DES ANNEXES .....</b>	<b>10</b>
<b>I INTRODUCTION : LE BON USAGE DU MÉDICAMENT, UNE PROBLEMATIQUE AU CŒUR DE L'ACTUALITE.....</b>	<b>11</b>
<b>I.1 Le bon usage du médicament : définitions et acteurs.....</b>	<b>11</b>
<b>I.2 Le bon usage du médicament et son implication dans les scandales sanitaires .....</b>	<b>12</b>
<b>I.3 Autres conséquences sanitaires du mésusage des médicaments.....</b>	<b>14</b>
<b>II DISPOSITIFS POUR PROMOUVOIR LE BON USAGE DU MEDICAMENT EN FRANCE.....</b>	<b>16</b>
<b>II.1 Les référentiels de bon usage .....</b>	<b>16</b>
II.1.1 Référentiels de bon usage officiels.....	16
II.1.2 Recommandations de bon usage non officielles .....	21
II.1.2.1 Conférences de consensus et sociétés savantes .....	21
II.1.2.2 La presse médicale.....	21
<b>II.2 Dispositifs d'optimisation du bon usage du médicament .....</b>	<b>22</b>
II.2.1 Les contrats de bon usage.....	22
II.2.2 Le Dossier Pharmaceutique (DP).....	22
II.2.3 Le Développement Professionnel Continu (DPC) .....	23
<b>II.3 Loi Bertrand et évolution du bon usage du médicament dans les politiques de santé....</b>	<b>23</b>
<b>II.4 Freins à l'application de ces dispositifs .....</b>	<b>24</b>
II.4.1 Difficultés d'application des référentiels de bon usage (2)(34)(3) .....	24
II.4.2 Formation insuffisante des professionnels de sante au bon usage des médicaments.....	25
II.4.2.1 Formation universitaire des professionnels de santé .....	25
II.4.2.2 Formation continue .....	25
II.4.3 Limites des donnees disponibles pour etudier le bon usage du medicament.....	26
II.4.3.1 Bases de données médico-administratives de l'assurance maladie non conçues à des fins de recherche en santé publique .....	26
II.4.3.2 Croisement des données de santé : obstacles juridiques et opérationnels .....	27
II.4.4 Une dispensation des medicaments trop peu inscrite dans une logique de bon usage.....	27
<b>II.5 Actions mises en place en réponse à ces constats .....</b>	<b>28</b>
II.5.1 Emanant du gouvernement.....	28
II.5.1.1 Banque de données publique sur les médicaments .....	28
II.5.1.2 Renforcement du rôle du pharmacien.....	28
II.5.1.3 Dossier médical personnel (DMP).....	29
II.5.1.4 Ouverture des données du SNIIRAM aux agences sanitaires (HAS, ANSM) .....	30
II.5.2 Emanant des agences sanitaires : exemple du plan d'action de lutte contre le mésusage des benzodiazépines .....	30
II.5.3 Emanant des structures de soins : exemple de l'Hôpital Timone a Marseille.....	32
II.5.4 Emanant de l'industrie pharmaceutique.....	32

II.5.4.1	LEEM & web-series .....	32
II.5.4.2	Exemples d'utilisation de réseaux sociaux et d'applications mobiles en faveur du bon usage des médicaments.....	33
<b>III L'EVALUATION DU BON USAGE DU MEDICAMENT EN PRATIQUE :</b>		
<b>CONTEXTE ET METHODE .....</b>		<b>34</b>
<b>III.1</b>	<b>Contexte .....</b>	<b>34</b>
<b>III.2</b>	<b>Méthodes utilisées pour évaluer l'utilisation des médicaments.....</b>	<b>35</b>
III.2.1	Etude d'utilisation ou « Drug Utilization Study » : définition, type et schéma d'étude .	35
III.2.1.1	Définitions et objectifs .....	35
III.2.1.2	Etudes d'utilisation : Type et schémas d'étude .....	36
III.2.2	Sources de données disponibles en France pour l'évaluation du bon usage du médicament .....	36
III.2.2.1	Bases de données publiques administratives et médico-administratives.....	36
III.2.2.2	Bases de données privées .....	40
III.2.2.3	Etudes ad hoc et cohortes existantes .....	43
<b>III.3</b>	<b>Exemple de l'étude d'utilisation des benzodiazépines en France.....</b>	<b>46</b>
III.3.1	Contexte .....	46
III.3.2	Méthodes et résultats.....	47
<b>IV DISCUSSION-CONCLUSION .....</b>		<b>54</b>
<b>V REFERENCES .....</b>		<b>56</b>
<b>VI ANNEXES .....</b>		<b>64</b>

## **TABLE DES FIGURES**

Figure III.3-1: Consommation totale de benzodiazépines et apparentées de 2000 à 2012 en France en DDJ/1000 hab/jours (source : <a href="http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information">http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information</a> ).....	48
---	----

## **TABLE DES TABLEAUX**

Tableau II.1-1: Référentiels de bon usage officiels .....	20
---	----

## LISTE DES ABBREVIATIONS

AFIPA	Association Française de l'Industrie Pharmaceutique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Association pour Mieux Prescrire
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé
ARS	Agences Régionales de Santé
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
AT-MP	Accident du travail – Maladie Professionnelle
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVK	Anti-Vitamines K
C1G	Contraceptifs de première génération
C2G	Contraceptifs de seconde génération
C3G	Contraceptifs de troisième génération
C4G	Contraceptifs de quatrième génération
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CENTI	CEntre National de Traitement Informatique
CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CES	Centres d'Examens de Santé
CIM-10	Classification Internationale des Maladies
CISS	Collectif Interassociatif Sur la Santé
CMU	Couverture Maladie Universelle
CNAM-TS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNIS	Comité National pour l'Information Statistique
CNOP	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CNSA	Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie
COC	Contraceptifs oraux combinés



CPAM	Caisses Primaires d'Assurance Maladie
CPRD	Clinical Practice Research Database
CRIP	Cercle de Réflexion sur l'Industrie Pharmaceutique
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DA	Disease Analyzer
DCI	Dénomination Commune Internationale
DDJ	Dose Définie Journalière
DGS	Direction Générale de la Santé
DIM	Départements d'Information Médicale
DIM	Départements d'Information Médicale
DMP	Dossier Médical Personnel
DP	Dossier Pharmaceutique
DPC	Développement Professionnel Continu
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
EMA	European Medicines Agency
ENTRED	Echantillon National Témoin REprésentatif des personnes diabétiques
EPAR	European Public Assessment Report
EPPM	Etude Permanente de la Prescription Médicale
GHM	Groupe Homogènes de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjour
GIP	Groupe d'Intérêt Public
GTNDO	Groupe Technique National de Définition des Objectifs en santé publique
HAS	Haute Autorité de Santé
IDS	Institut des Données de Santé
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
INCA	Institut National du Cancer
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
InVS	Institut de Veille Sanitaire
LEEM	Les Entreprises du Médicaments
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale

LTD	Lifelink Treatment Dynamics
MGEN	Mutuelle Générale de l'Education Nationale
MPR	Medical Possession Ratio
MSA	Mutuelle Sociale Agricole
NIR	Numéro d'Identification au Répertoire
OMéDIT	Observatoires régionaux ou interrégionaux du MEDicament et des DISposiTifs médicaux
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPEPS	Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques en Santé
PGR	Plan de Gestion des Risques
PMSI	Programme Médicalisé des Systèmes d'Information
RapPE	Rapport public d'évaluation
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RSI	Régime des Salariés Indépendants
RTU	Recommandations Temporaires d'Utilisation
RUM	Résumé d'Unité Médicale
RUS	Résumé de Séjour Hospitalier
SMR	Service Médical Rendu
SOFRES	SOciété FRançaise d'Enquêtes par Sondage
SNIIRAM	Système National Inter-Régime de l'Assurance Maladie
UFC	Union Fédérale des Consommateurs
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
UNPS	Union Nationale des Professionnels de Santé
URCAM	Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM)

## TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Répartition annuelle des spécialités prescrivant une benzodiazépine à partir des données issues des prescriptions du secteur libéral (source : <a href="http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information">http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information</a> ) .....	64
Annexe 2 : Evolution des modalités de l'exposition à un traitement par benzodiazépine pour les utilisateurs réguliers (source : <a href="http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information">http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information</a> ).....	65

# I INTRODUCTION : LE BON USAGE DU MÉDICAMENT, UNE PROBLÉMATIQUE AU CŒUR DE L'ACTUALITÉ

## I.1 Le bon usage du médicament : définitions et acteurs

Si l'on se réfère à l'une des premières définitions du bon usage du médicament de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 1985), le bon usage du médicament se définit comme : « *les patients recevant un traitement correspondant à leur besoin clinique, à des doses qui coïncident avec leurs propres besoins, pendant une période de temps adéquate et au moindre coût pour eux et la société* » (1).

Si cette définition ne statue pas clairement quels sont les acteurs impliqués dans le bon usage du médicament, on comprend néanmoins aisément que le médecin est l'un des acteurs principaux :

- par « *traitement correspondant à leur besoin clinique* » est sous-entendue la prescription justifiée et appropriée,
- « *doses qui coïncident avec leur besoin individuel* » souligne que la prescription doit prendre en compte les caractéristiques individuelles du malade (co-morbidités, co-prescription, âge,)
- « *pendant une période de temps adéquate et au moindre coût pour eux et la société* » suggère que les conditions d'utilisation du médicament doivent respecter les recommandations et être adaptées au contexte (2).

D'autres acteurs sont également impliqués dans le bon usage du médicament, le résultat d'un traitement dépendant également d'une dispensation correcte impliquant directement le pharmacien, et du fait que le patient soit observant, autrement dit qu'il suive correctement son traitement (3).

Selon le rapport de Bernard Bégaud et Dominique Costaglia sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France (2) une définition plus réglementaire aborde le bon usage du médicament comme le respect du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ou des recommandations issues des données actualisées de la science (2).

A travers ces définitions se dégagent les principaux indicateurs pouvant être utilisés pour évaluer le bon usage du médicament. Nous verrons néanmoins dans la suite de ce travail que

le choix d'un indicateur précis se heurte parfois à des situations cliniques particulières : population pédiatrique, sujets âgés, cancérologie.

A noter que le bon usage des médicaments dépend à la fois de bonnes pratiques de prescriptions ou d'utilisation. Par souci de simplicité le terme général de bon usage sera utilisé tout au long de cette thèse.

## **I.2 Le bon usage du médicament et son implication dans les scandales sanitaires**

Selon une estimation de l'OMS en 2010, plus de 50% des médicaments ne sont pas correctement prescrits, dispensés et/ou vendus, et plus de 50% des patients ne suivent pas convenablement leur traitement à l'échelle mondiale (4).

En France, le bon usage du médicament a été plusieurs fois contesté, notamment au travers d'affaires rendues publiques telle que l'affaire Mediator<sup>®</sup>. D'autres classes médicamenteuses telles que les psychotropes, les contraceptifs oraux de troisième et quatrième génération et les antibiotiques ont aussi fait l'objet de polémiques quant à leur bonne utilisation par la population.

En France, le Mediator<sup>®</sup>, qui pourrait avoir été responsable de 3100 hospitalisations et 1300 décès pour insuffisance valvulaire d'après les dernières estimations de deux chercheurs de l'INSERM (5), est un des exemples marquants du mauvais usage ou mésusage du médicament.

A la base indiqué pour les diabétiques en surpoids selon le RCP, celui-ci a largement été prescrit pour les personnes désireuses de perdre du poids. C'est ce que montre une étude de l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) de Bourgogne réalisée en 1998, alors que des questionnements sur l'utilité de ce médicament devenaient de plus en plus nombreux (6). Cette étude soulignait en effet que 35% des indications thérapeutiques du Mediator<sup>®</sup> n'étaient pas conformes au RCP chez les patients traités dans les quatre départements de la région Bourgogne. Ce chiffre atteignait 43% chez les femmes (7).

Un autre exemple récent est celui des contraceptifs oraux combinés (COC) de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération (C3G et C4G), contenant du désogestrel ou gestodène. Fin 2012, une patiente victime d'un accident vasculaire cérébral traitée par Meliane<sup>®</sup> (C3G) porte plainte contre le

laboratoire Bayer, relançant le débat sur le rapport bénéfice/risque des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération.

Pourtant, les risques thrombo-emboliques associés aux COC étaient déjà connus depuis 1995. Dès 2004, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) recommandaient d'utiliser les COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération en deuxième intention. Ces recommandations avaient de nouveau été émises par la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS, ex-ANAES) en 2007 (8).

Néanmoins, depuis 2009, l'utilisation des contraceptifs C3G et C4G avait augmenté au détriment des contraceptifs de première et deuxième génération (C1G et C2G), pour atteindre environ 50% des ventes totales en 2011 (9).

Il faut alors comprendre que la mise sur le marché des C3G et C4G s'est accompagnée d'une perception de ces derniers comme plus sûrs. En conséquence, ces contraceptifs ont été préférentiellement prescrits chez des femmes à risque de développer des événements thrombo-emboliques, notamment les femmes obèses (10).

La France est également connue pour l'être l'un des pays européens les plus consommateurs de psychotropes et notamment de benzodiazépines. Selon le rapport de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques en Santé (OPEPS), cette forte consommation s'accompagne d'une utilisation très éloignée des recommandations des RCP, en termes d'indications ou de durées de traitement (11).

Le dernier état des lieux de l'Agence Nationale des Médicaments et produits de santé (ANSM) sur la consommation de benzodiazépines indique que le temps annuel d'utilisation d'anxiolytiques est proche de 5 mois (contre 12 semaines recommandées), alors que celui des hypnotiques est d'environ 4 mois (contre 4 semaines recommandées). Ce temps d'utilisation est plus élevé chez les plus de 65 ans (12).

Cette déviation aux recommandations constitue un véritable problème de santé publique dans la mesure où cette classe médicamenteuse peut être associée à des affections du système nerveux (sommolence, coma, amnésie), atteintes psychiatriques (agitation, dépendance) et chutes, particulièrement chez le sujet âgé (11,12).

Enfin, la France est aussi l'un des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques. En 2002, selon le bulletin de l'OMS, la France était le pays européen le plus

consommateur de médicaments de cette classe (13). A cette consommation excessive et inappropriée s'est ajouté un véritable problème de santé publique : la résistance bactérienne. Ainsi sont apparues des souches de bactéries résistantes aux antibiotiques (notamment *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*) comme le souligne le rapport du Groupe Technique National de Définition des Objectifs en santé publique (GTNDO) de 2003. Malgré la célèbre campagne lancée en 2002 (« les antibiotiques c'est pas automatique »), la France demeure aujourd'hui un des pays les plus consommateurs d'Europe, derrière la Grèce et Chypre (13,14).

Le dernier rapport de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de Santé (ANSM) sur la consommation des antibiotiques souligne qu'entre 2010 et 2013, la consommation totale d'antibiotiques a baissé de 10,7% mais qu'elle a augmenté de 5,9% depuis 2010 (15). Ainsi, la consommation d'antibiotiques en France reste encore supérieure à la moyenne en Europe et aux Etats-Unis entraînant un problème de résistance aux antibiotiques de plus en plus important et développement de situations en impasse thérapeutique (16,17).

### **I.3 Autres conséquences sanitaires du mésusage des médicaments**

Outre ces affaires sanitaires rendues publiques, le mésusage du médicament peut être responsable de iatrogénie médicamenteuse.

Une étude parue dans le bulletin national de l'Académie de médecine a estimé dans 10 hôpitaux français sur deux périodes d'une semaine pendant l'année 1999 que 328 hospitalisations pouvaient être liées à des effets indésirables. Parmi ces 328 effets indésirables, 106 cas (37.9%) étaient considérés comme évitables car liés au non-respect de précautions d'emploi ou contre-indications du médicament (18).

Une autre estimation française basée sur des données de notification spontanée de pharmacovigilance (au Centre Régional de Pharmacovigilance, CRPV de Tours) montrait que 32% des effets indésirables spontanés pouvaient être liés à une prescription inappropriée (19).

Les conséquences économiques peuvent alors devenir alors considérables, Bernard Bégaud et Dominique Costaglia ont notamment estimé dans leur rapport remis à la ministre de la santé un coût de plus de 10 milliards d'euros par an lié au mésusage des médicaments (2).

De plus, en novembre 2014, IMS Health et le Cercle de Réflexion sur l'Industrie Pharmaceutique (CRIP) ont conduit une étude visant à estimer les coûts liés à la mauvaise observance des patients dans six pathologies chroniques représentant un quart des médicaments remboursés en ville. Ces pathologies étaient l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, l'insuffisance cardiaque, l'ostéoporose et l'asthme.

A travers les bases de données Lifelink Treatment Dynamic (LTD) reposant sur un panel de 6400 pharmacies et l'Etude Permanente de la Prescription Médicale (EPPM) sur un panel d'environ 1190 médecins, un indicateur d'observance a été calculé sur 12 mois et ce sur environ 170 000 patients en initiation de traitement : le Medication Possession Ratio (MPR). Celui-ci a été calculé pour chacun des produits composant le traitement à partir des délivrances pharmaceutiques et de la posologie du produit. Selon les standards internationaux, un patient est considéré comme observant si son MPR est de 80%, par exemple si ce patient respecte son traitement 24 jours sur 30. Les résultats montrent que seuls 13% des patients asthmatiques ont un MPR supérieur ou égal à 80%, les patients ostéoporotiques ont la meilleure observance (52% de patients avec un MPR supérieur à 80%).

Les coûts liés à la non-observance ont été estimés en considérant les complications les plus significatives constatées pour les six pathologies concernées et en prenant en compte pour ces complications le recours aux soins de ville, à des nouvelles thérapeutiques traitant les complications et le recours à des soins hospitaliers. Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ainsi que l'EPPM ont été utilisées pour cette analyse.

Ainsi, en additionnant l'ensemble des coûts liés aux complications évitables grâce à une bonne observance, cette étude estime que le système de santé pourrait dépenser chaque année 9,3 millions d'euros liées à ces complications (20).

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse qui aura pour premier objectif de recenser les dispositifs et plans d'actions pour promouvoir le bon usage du médicament en France. Dans un deuxième temps seront abordées les méthodologies disponibles pour l'évaluation du bon usage du médicament, notamment au travers des différentes sources de données et référentiels de bon usage. Ces propos seront dans une troisième partie illustrés en décrivant l'étude d'utilisation des benzodiazépines en France menée par l'ANSM.

Enfin, la situation française et les débats actuels quant au bon usage du médicament seront discutés dans la dernière partie.



## II DISPOSITIFS POUR PROMOUVOIR LE BON USAGE DU MEDICAMENT EN FRANCE

### II.1 Les référentiels de bon usage

Les référentiels de bon usage du médicament sont la base des informations sur le médicament mises à disposition des patients et des professionnels de santé.

Il en existe deux principaux types : d'origine réglementaire donc officiels et les référentiels non officiels.

#### II.1.1 REFERENTIELS DE BON USAGE OFFICIELS

Le Tableau II.1-1 ci-dessous répertorie les principaux référentiels officiels du bon usage du médicament en France. Si ceux-ci se différencient par leur source, cible, finalité, et mise à disposition, leur contenu décrit globalement les modalités d'utilisation du médicament, ce dernier étant adapté aux critères cités précédemment.

Tous ces référentiels réglementaires sont opposables car encadrés par la législation en vigueur (cas du RCP) ou parce qu'ils sont élaborés par les autorités sanitaires.

- Le RCP, conformément à l'arrêté du 6 mai 2008 modifié par celui du 8 novembre 2012, en application de l'article R. 5121-21 du code de la santé publique, comporte les informations suivantes (21) :
  - la Dénomination Commune Internationale (DCI)
  - la composition qualitative et quantitative du médicament
  - les caractéristiques physico-chimiques du médicament : pharmacodynamie, pharmacocinétique
  - les modalités d'utilisation : posologie, modalités d'administration, conservation
  - les risques encourus : contre-indications, effets indésirables, mises en garde, grossesse/allaitement, interactions médicamenteuses
  - des données sur la prescription/la délivrance/le bon usage : liste à laquelle appartient le médicament, date d'octroi de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), prix, remboursement.

- Le Service Médical Rendu (SMR) décrit (22):
  - l'efficacité et les effets indésirables du médicament,
  - la place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles,
  - la gravité de l'affection à laquelle il est destiné,
  - le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux,
  - et son intérêt pour la santé publique.

Ces critères aboutissent ainsi à 3 niveaux de SMR conditionnant le remboursement du produit en question par l'assurance maladie :

- SMR majeur ou important (remboursement à 65%)
  - SMR modéré ou faible mais justifiant cependant le remboursement (remboursements respectifs de 15% et 30%)
  - SMR insuffisant pour justifier une prise en charge (pas de remboursement)
- L'Amélioration de Service Médical Rendu (ASMR) décrit l'intérêt d'un nouveau médicament en termes de données d'efficacité et de tolérance par rapport aux moyens de prise en charge déjà disponibles : médicament de référence ou meilleures modalités de prise en charge.  
L'ASMR est cotée selon 5 niveaux : de I (ASMR majeure), à IV (ASMR mineure). Une ASMR de niveau V (équivalent à "pas d'ASMR") signifie "absence de progrès thérapeutique".
  - Le rapport public d'évaluation / European Public Assessment Report est complémentaire au RCP. Il contient notamment un résumé du dossier d'AMM dans les limites de(s) indication(s) approuvée(s), dans un langage compréhensible pour tous (23). Au fur et à mesure des modifications apportées à l'AMM (exemple : extension d'indication), ce rapport est actualisé.
  - Le protocole d'utilisation thérapeutique  
Certains médicaments peuvent bénéficier d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), délivrée par l'ANSM s'ils sont destinés à « traiter des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut être différée » (24).

Deux types d'ATU existent: les ATU nominative et les ATU de cohorte.

L'ATU nominative concerne un seul malade nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Les ATU de cohorte concernent un groupe ou un sous-groupe de patients et s'appliquent aux médicaments pour lesquels les données de sécurité et d'efficacité sont fortement présumées (en vue d'un dépôt de demande d'AMM). C'est le laboratoire qui est l'initiateur d'une telle demande. Lorsque l'ATU est acceptée, celle-ci a une durée limitée, et le laboratoire se trouve dans l'obligation de déposer une AMM dans un délai déterminé. L'ATU de cohorte doit s'accompagner de la mise en oeuvre d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (24). Les données recueillies font l'objet de rapports périodiques de synthèse à l'ANSM. Les résumés de ces synthèses sont diffusés aux professionnels de santé utilisateurs.

- **Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) (25)**

Les médicaments pouvant en bénéficier sont ceux ayant déjà une AMM ou ATU, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée.

La RTU doit contenir les informations suivantes :

- l'indication thérapeutique visée,
- la posologie et le mode d'administration,
- les effets indésirables,
- les conditions de prescription,
- la durée de validité de cette recommandation,
- l'argumentaire ayant présumé d'un rapport bénéfice/risque favorable.

- **Référentiels de bon usage (voir [II.2.1](#))**

Dans le cadre du contrat de bon usage mis en place en 2004 dans les établissements de santé, les référentiels de bon usage précisent les conditions dans lesquelles les médicaments ou dispositifs médicaux onéreux (facturés en sus et donc hors « groupes homogènes de séjour ») doivent être utilisés afin de bénéficier d'un remboursement intégral de l'Assurance maladie.

Ces situations sont :

- Les indications de l'AMM

- Les situations acceptables : hors AMM mais avec un haut niveau de preuve d'efficacité et de rapport bénéfice/risque

En cas de prescription de ces médicaments dans une situation non acceptable (démontrée par l'existence d'études prouvant l'absence d'efficacité et/ou rapport bénéfice/risque défavorable), l'établissement de santé se trouve sanctionné sur le taux de remboursement de l'assurance maladie pour le produit en question.

**TABLEAU II.1-1: REFERENTIELS DE BON USAGE OFFICIELS**

<i>DENOMINATION</i>	<i>SOURCE</i>	<i>CIBLE</i>	<i>FINALITE</i>	<i>MISE À DISPOSITION</i>
<b>Résumé des caractéristiques du produit (RCP)</b>	Laboratoire demandeur d'AMM	Professionnels de santé	Prescription rationalisée	Annexe du dossier d'AMM
<b>Service Médical Rendu (SMR)</b>	Commission de la transparence	Ministère de la santé	Prise en charge du produit par l'Assurance maladie	Site internet de la HAS
<b>Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)</b>	Commission de la transparence	Ministère de la santé	Prix du médicament	Site internet de la HAS
<b>Rapport Public d'Évaluation (RapPE) ou European Public Assessment Report (EPAR)</b>	ANSM ou European Medicines Agency (EMA)	Grand public	Information sur la décision d'octroi ou de modification de l'AMM	Site internet ANSM ou (EMA)
<b>Protocole d'utilisation thérapeutique</b>	ANSM + laboratoire exploitant	Professionnels de santé	-Encadrement des Autorisations temporaires d'Utilisation (ATU) -Collecte d'information sur l'utilisation d'un médicament en vie réelle	Site internet ANSM
<b>Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)</b>	ANSM + laboratoire exploitant	Professionnels de santé	- Renforcement de la sécurité d'un médicament - Collecte d'information sur l'utilisation d'un médicament en vie réelle	Site internet ANSM
<b>Référentiels de bon usage</b>	ANSM, HAS et Institut National du Cancer (INCA)	Professionnels de santé des établissements de santé	- rationaliser les prescriptions de produits onéreux	Site internet ANSM, HAS et INCA

## II.1.2 RECOMMANDATIONS DE BON USAGE NON OFFICIELLES

Les principaux référentiels de bon usage non officiels émanent des sociétés savantes et de la presse médicale. Ceux-ci ne sont pas opposables, ils peuvent néanmoins guider le praticien dans sa pratique courante et ainsi parfois participer au choix d'une prescription. Ces référentiels ne constituent cependant en aucun cas une référence pouvant justifier les modalités de prescription notamment hors-AMM.

### *II.1.2.1 Conférences de consensus et sociétés savantes*

Celles-ci ont pour objectif de réunir plusieurs experts afin de synthétiser des connaissances sur un thème donné. Ces sociétés savantes peuvent être amenées à publier leurs recommandations sur un thème précis, qui peut être par exemple l'utilisation d'un médicament dans une pathologie déterminée.

Exemple : la Société Française de Gériatrie et de Gérontologie et la Société Française de Cardiologie ont émis en 2008 leurs recommandations sur la prise en charge de la maladie coronaire chez le sujet âgé. Ces recommandations insistent particulièrement sur les précautions particulières lors de l'instauration d'une thérapie dans cette population, en raison de comorbidités, de poly-médication et de modifications pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques liées au vieillissement (26).

### *II.1.2.2 La presse médicale*

Un certain nombre d'articles scientifiques peuvent influencer les prescriptions des cliniciens. Ces revues sont très nombreuses et nous avons fait le choix de ne décrire ici que la revue Prescrire.

Prescrire est née de « l'Association pour Mieux prescrire » (AMP) à but non lucratif (loi 1901) dont les membres sont des professionnels de santé.

C'est une revue mensuelle qui revendique son indépendance vis-à-vis de toute firme pharmaceutique. Ainsi, elle n'est sujette à aucune publicité ni subvention et son financement est assuré par les abonnés, estimés aujourd'hui à 30 000.

Son but est de fournir une information claire, scientifique et adaptée aux professionnels de santé sur les médicaments, stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

La revue Prescrire est d'ailleurs une des premières à s'être questionnée sur le benfluorex bien avant que cette affaire ne fasse polémique au sein des instances de santé (27).

## **II.2 Dispositifs d'optimisation du bon usage du médicament**

### II.2.1 LES CONTRATS DE BON USAGE

En 2005, le décret du 24 août a introduit la mise en œuvre des contrats de bon usage pour les établissements de santé soumis à la tarification à l'activité et la création d'Observatoires régionaux ou interrégionaux du Médicament et des Dispositifs médicaux (OMÉDIT). L'objectif des contrats de bon usage est d'améliorer les conditions de prescription et le circuit des médicaments et dispositifs médicaux onéreux, utilisés notamment dans les domaines de la cancérologie, des maladies rares ou orphelines ou des maladies immunologiques.

Ces contrats prévoient ainsi les situations dans lesquelles les médicaments onéreux doivent être utilisés en pratique. Pour chaque prescription de produit ou médicament onéreux, le prescripteur doit ainsi justifier son acte. Si l'établissement respecte les recommandations prévues par le contrat de bon usage, il sera remboursé intégralement de la part prise en charge par l'Assurance Maladie.

Les OMÉDIT, rattachés aujourd'hui aux Agences Régionales de Santé (ARS) dont ils dépendent, ont accès aux données de prescription des médicaments et des dispositifs onéreux dans les établissements de santé. Leurs missions comprennent notamment le suivi du respect des recommandations des contrats de bon usage par les établissements de santé.

### II.2.2 LE DOSSIER PHARMACEUTIQUE (DP)

En 2007, Le Dossier Pharmaceutique (DP) a vu le jour par la loi du 30 janvier relative à l'organisation de certaines professions de santé.

Le DP est un outil professionnel destiné à sécuriser la dispensation des médicaments aux patients. Il permet la mise à jour de l'historique des dispensations du patient (médicaments prescrits et non prescrits) c'est-à-dire issues de toutes les officines où le patient s'est vu délivrer des produits de santé au cours des quatre derniers mois.

Les pharmaciens alimentent ce Dossier Pharmaceutique sauf si le patient s'y oppose. Les données sont ensuite rassemblées chez un hébergeur agréé. Pour l'accès au DP, seules la Carte de Situation Professionnelle du pharmacien et la Carte Vitale du patient sont requises. Le DP permet ainsi aux pharmaciens de repérer les redondances de principe actif et de prévenir ainsi un éventuel surdosage, de repérer les interactions médicamenteuses et d'améliorer le conseil du pharmacien (28). Cet outil est géré par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens ou CNOP (29).

### II.2.3 LE DEVELOPPEMENT PROFESSIONNEL CONTINU (DPC)

En 2009, la loi « Hôpital, Santé, Patients, Territoire » a permis la création des Agences Régionales de Santé (ARS) et introduit le 'Développement Professionnel Continu' (DPC) pour les professionnels de santé médicaux et paramédicaux. A travers des formations spécialisées, ce dispositif a pour objectif d'améliorer la qualité et la sécurité des soins ce qui comprend notamment les prescriptions rationalisées et le bon usage du médicament.

## **II.3 Loi Bertrand et évolution du bon usage du médicament dans les politiques de santé**

En décembre 2011, la loi Bertrand de renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et produits de santé dite loi « post-Mediator » met en place plusieurs actions visant à assurer de manière accrue la sécurité sanitaire tout en permettant le progrès thérapeutique et la transparence des liens d'intérêts et des décisions des autorités.

La Pharmacovigilance se voit renforcée, avec des obligations de déclarations qui s'élargissent à tous les professionnels de santé, aux patients et associations de patients.

Le champ du Dossier Pharmaceutique a été élargi aux pharmacies hospitalières.

De plus, cette loi permet dorénavant au ministre de la Santé, à l'ANSM et à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) d'accéder, sur demande, pour des raisons de santé publique, aux données anonymes des DP (30).

Cette loi a également prévu la création d'un Groupe d'Intérêt Public (GIP) composé de membres de l'Etat, de la HAS, de l'ANSM, de l'InVS et de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) pour l'accès aux bases de données de l'Assurance maladie, notamment le SNIIRAM (Système National Inter-Régime de l'Assurance Maladie) dans le cadre d'études de vigilance et d'épidémiologie (31). Ce



groupe n'a pas encore été mis en place suite aux contraintes juridiques qui encadrent les bases de données de santé, notamment par rapport au risque de levée de l'anonymat lors de l'analyse des données.

Par ailleurs, la loi Bertrand incombe aux laboratoires pharmaceutiques de veiller au bon usage de leur médicament et d'avertir les professionnels de santé et agences sanitaires en cas de prescriptions non conformes (32).

## **II.4 Freins à l'application de ces dispositifs**

Dès 1985, la conférence d'experts de Nairobi organisée par l'OMS évoque le problème de l'usage irrationnel du médicament au niveau international. Le rapport de cette conférence souligne déjà la nécessité d'éduquer et de former les professionnels de santé, de fournir une information complète et non biaisée sur les médicaments, et de dresser une liste des médicaments essentiels en vue de rationaliser les prescriptions (33).

### **II.4.1 DIFFICULTES D'APPLICATION DES REFERENTIELS DE BON USAGE (2)(34)(3)**

Quelques experts impliqués dans le domaine du bon usage du médicament ont souligné la multiplicité des référentiels de bon usage et l'hétérogénéité de leurs émetteurs. Ces différents émetteurs n'ont ainsi pas le même objectif en diffusant leurs recommandations : par exemple, alors que les agences sanitaires ont pour but de couvrir un maximum de situations possibles, les sociétés savantes auront pour volonté d'aboutir à une publication scientifique. Ceci peut aboutir à des messages confus voire contradictoires.

Ces mêmes experts réunis lors d'une table ronde aux Ateliers de Giens ont également abordé la nécessité d'actualiser ces référentiels au fur et à mesure que la science évolue. En effet, un temps de latence est parfois observé entre le moment où une nouvelle donnée apparaît (ex : sur le rapport bénéfice/risque), le moment où le RCP est modifié (ex : restriction d'indication) et le moment où le professionnel de santé en est informé.

Enfin, comme le suggère le rapport de B. Bégaud et D. Costaglia les référentiels de bon usage ne peuvent s'appliquer à toutes les situations cliniques. Certaines situations nécessitent des déviations à ces recommandations, notamment dans les âges extrêmes (personnes âgées, population pédiatrique) et dans certaines situations pathologiques complexes.

## II.4.2 FORMATION INSUFFISANTE DES PROFESSIONNELS DE SANTE AU BON USAGE DES MEDICAMENTS

Le rapport du commissariat général à la stratégie et à la prospective de mars 2014 dénonce un « modèle de prescription français » peu efficient, dû en partie aux connaissances des médecins sur les médicaments jugées insuffisantes (31).

### *II.4.2.1 Formation universitaire des professionnels de santé*

De nombreux rapports ont également souligné l'insuffisance de la formation initiale des professionnels de santé en matière du médicament, notamment le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) paru peu de temps après l'affaire Mediator (35).

Il apparaît en effet que les études médicales en France sont caractérisées par un faible volume horaire dédié à l'usage du médicament et à la prescription. En 2006, une étude a estimé à 67,6 le nombre d'heures moyen dédié à la pharmacologie médicale pendant les six années de formation dans 37 universités françaises (36) largement inférieure aux 120 heures recommandées par l'Association Européenne de Pharmacologie Médicale (37).

La formation universitaire des pharmaciens suit le même constat, avec un volume horaire dédié au médicament et à la santé publique faible voire inexistant comparé à d'autres pays.

### *II.4.2.2 Formation continue*

La mise en place dès 2009 du Développement Professionnel Continu (DPC) obligatoire, ayant pour objectif d'actualiser les connaissances de tous les professionnels de santé s'est trouvée face à plusieurs difficultés.

Premièrement, il est apparu que moins d'un quart des médecins se forment à raison de deux journées par an conformément aux dispositions du DPC (38).

Le financement de ce programme de formation n'a également pas été réalisé comme cela avait été planifié, l'industrie pharmaceutique n'y ayant que faiblement contribué en favorisant la formation de ses propres médecins prescripteurs comme l'ont souligné plusieurs auditions.

Enfin, les thèmes abordés par ces programmes de formation ne suivent pas nécessairement les priorités économiques et de santé publique (38).

## II.4.3 LIMITES DES DONNEES DISPONIBLES POUR ETUDIER LE BON USAGE DU MEDICAMENT

### *II.4.3.1 Bases de données médico-administratives de l'assurance maladie non conçues à des fins de recherche en santé publique*

NB : L'ensemble des données disponibles pour étudier le bon usage du médicament seront décrites dans la troisième partie de ce travail.

La principale base médico-administrative française est le Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), contenant des données exhaustives, individualisées et anonymisées de toutes les dépenses de santé de ville des assurés.

Le SNIIRAM peut être croisé avec les données du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information ou PMSI, contenant toutes les données médico-administratives relatives aux hospitalisations. Récoltant des données à partir des 65 millions d'habitants français, le SNIIRAM-PMSI est ainsi considéré comme une des bases médico-administratives les plus exhaustives (39).

Enfin, l'échantillon Général des Bénéficiaires (EGB) est un échantillon permanent à 1/97<sup>e</sup> du SNIIRAM contenant les données d'environ 600 000 assurés du régime général, et depuis 2011 de celles du Régime Social des Indépendants (RSI) et de la Mutualité Sociale Agricole (MSA). Contrairement au SNIIRAM qui prévoit une durée de conservation des données limitée (3 ans plus l'année en cours), l'EGB a pour avantage de conserver des données sur 20 ans permettant la conduite d'études longitudinales (40).

Malgré leurs avantages, ces bases de données de l'assurance maladie ont quelques limites qui s'accommodent difficilement pour l'étude du bon usage du médicament (39) :

- Les données collectées concernent uniquement les produits de santé remboursés : les produits non-remboursés et en automédication ne sont donc pas tracés;
- Les indications relatives au remboursement des médicaments ne sont pas collectées, ce qui rend difficile l'évaluation des prescriptions justifiées à travers cette base ;
- Absence de données clinico-biologiques (résultats d'examen, antécédents familiaux, facteurs de risque)
- Absence de renseignement sur la catégorie socio-professionnelle du patient

→ La taille de l'EGB peut se montrer insuffisante dans le cas d'exposition à un médicament faible ou à de pathologies rares.

Aucune base de données n'étant exhaustive en tout point, depuis quelques années, les chercheurs ont justifié la nécessité de croiser les données de ces bases avec des données d'enquêtes afin de compléter les informations de l'assurance maladie (2,39).

#### *II.4.3.2 Croisement des données de santé : obstacles juridiques et opérationnels*

Contrairement aux autres pays européens ayant expérimenté le croisement de plusieurs sources de données de santé à des fins de recherche (exemple : Royaume-Uni et Danemark), la France se heurte à quelques obstacles juridiques et techniques ayant été soulevés dans de nombreux rapports, dont les rapports de 2009 et 2012 du Haut Conseil de la Santé Publique (41).

Un appariement des données de plusieurs origines présuppose un accord préalable de la loi ou de la CNIL, et un identifiant unique pour faire le rapprochement. Or, l'identifiant utilisé dans les bases de l'assurance maladie est un numéro d'anonymat élaboré à partir du Numéro d'Identification au Répertoire (NIR) ou numéro d'assuré social. Pour pouvoir rassembler deux sources différentes, il faudrait à partir du numéro d'anonymat revenir au NIR, ce qui présuppose des accords réglementaires supplémentaires, lourds et longs (39).

#### II.4.4 UNE DISPENSATION DES MEDICAMENTS TROP PEU INSCRITE DANS UNE LOGIQUE DE BON USAGE

A travers ses conseils lors de la dispensation des médicaments, le pharmacien semble être un interlocuteur privilégié susceptible d'éduquer les patients sur la bonne utilisation des médicaments. Des travaux menés aux Etats-Unis ont montré que le patient semblait davantage observant lorsqu'il bénéficiait des conseils de son pharmacien au début de son traitement (42).

De plus, un sondage réalisé par l'Association Française de l'Industrie Pharmaceutique (AFIPA) et la Société Française d'enquêtes par sondage (TNS Sofres) en 2012 a montré que 68% des français pratiquaient l'automédication, et 60% de ceux-ci déclaraient réutiliser les médicaments de leur pharmacie familiale en réutilisant les conseils de leur pharmacien (43).

Or, en France, le conseil pharmaceutique paraît hétérogène et non systématique, comme dénoncé par plusieurs enquêtes menées par l'Union Fédérale des Consommateurs (UFC). Une des enquêtes menée en 2012 auprès de 648 pharmacies françaises a révélé que près de la moitié de celles-ci ne respectaient pas leur devoir de conseil en délivrant deux médicaments incompatibles (44).

Des sondages ont par ailleurs révélé qu'un consommateur sur deux ne lirait pas la notice des médicaments, et qu'un sur quatre réutiliserait des médicaments périmés, ce qui justifie la nécessité de l'éducation du patient par le pharmacien (38).

## **II.5 Actions mises en place en réponse à ces constats**

### II.5.1 EMANANT DU GOUVERNEMENT

#### *II.5.1.1 Banque de données publique sur les médicaments*

En octobre 2013 est apparue la première banque de données sur les médicaments sur le site internet du ministère de la santé. Elle a été développée grâce à l'investissement de l'ANSM, en partenariat avec la HAS et l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) ; sous l'égide de la Direction Générale de la Santé (DGS).

La démarche s'inscrit dans le cadre de l'article 8 de la loi du 29 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé.

Cette banque de données a pour but de fournir aux professionnels de santé et au grand public toutes les informations sur les médicaments dans un même portail, facile d'accès. Sont ainsi répertoriées les informations du RCP, de la notice, des avis de transparence. Cette banque de données précise aussi si des médicaments génériques sont disponibles pour la substance recherchée, si un remède fait l'objet d'une surveillance renforcée et mentionne des informations essentielles comme des suspensions ou retraits du marché (45).

Cette banque revendique ses données objectives et indépendantes, d'autres banques de données commerciales comme le Vidal étant financées par l'industrie pharmaceutique.

#### *II.5.1.2 Renforcement du rôle du pharmacien*

##### *II.5.1.2.1 Accompagnement des patients sous AVK*

Les Anti-Vitamines K (AVK) sont en France la première cause d'hospitalisation iatrogène. Face à ce problème de santé publique, un avenant à la convention nationale des pharmaciens d'officine a introduit en juin 2013 un accompagnement des patients sous AVK réalisé en pharmacie.

Ainsi, les pharmaciens perçoivent une compensation de l'Assurance maladie leur permettant de réaliser des entretiens avec les patients sous traitement chronique par AVK.

Deux entretiens par patient sont prévus, et ont pour but d'expliquer le traitement au patient, en termes de surveillance biologique, d'interaction médicamenteuse possible, et de risques de surdosage.

#### *II.5.1.2.2 Délivrance des antibiotiques à l'unité*

La Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) adoptée fin 2013 prévoit l'expérimentation de la délivrance des antibiotiques à l'unité, à l'instar de quelques pays européens et pour lutter notamment contre le gaspillage médicamenteux.

La loi autorise cette expérimentation pour une période de 3 ans pour certaines officines à compter de septembre 2014. Le décret du 15 septembre 2014 (42) fixe en effet les modalités de cette expérimentation : certaines pharmacies d'Ile-de-France, de Lorraine, de Limousin et de Provence-Alpes-Côte d'Azur participent à ce programme. Les modalités de délivrance, de conditionnement, d'étiquetage et d'information pour les assurés ainsi que les règles de fixation du prix à l'unité de vente au public et de prise en charge par l'assurance maladie sont décrites dans ce décret.

Un arrêté publié au journal officiel le même jour établit la liste des 14 antibiotiques faisant l'objet de cette expérimentation, notamment l'amoxicilline, la ciprofloxacine et l'ofloxacine. A l'issue de cette expérimentation, le Gouvernement présentera un rapport au Parlement un rapport dressant le bilan de l'expérimentation notamment au regard de son impact sur les dépenses et le bon usage des médicaments concernés.

#### *II.5.1.3 Dossier médical personnel (DMP)*

Le DMP a été créé en 2004 par une initiative du ministère de la santé. C'est un dossier médical informatisé, accessible par tous les professionnels de santé et le patient via internet. Il est opérationnel depuis 2011.

Le DMP a pour but de récolter toutes les données de soins (compte-rendu hospitaliers et radiologiques, résultats biologiques, antécédents et allergies, prescriptions) provenant de tous les professionnels de santé ayant suivi le patient. Ainsi, un des buts est d'éviter les redondances inutiles d'examens et de prescriptions entre tous les professionnels de santé.

La création d'un DMP se fait à la demande du patient ou d'un médecin (dans ce cas un consentement du patient est nécessaire). Son remplissage est réalisé par le professionnel de santé mais également par le patient.

Depuis sa création, ce dernier a été l'objet de plusieurs critiques, notamment par rapport à son coût pour l'Assurance maladie (46) et au fait que les médecins aient quelques difficultés pour se l'approprier (47).

En 2014, 400 000 dossiers ont été ouverts bien que 85% des français y soient favorables (48).

#### *II.5.1.4 Ouverture des données du SNIIRAM aux agences sanitaires (HAS, ANSM)*

Jusqu'en 2012, seule l'assurance maladie pouvait accéder aux données exhaustives individuelles anonymisées du SNIIRAM. En 2012, l'Institut de veille sanitaire (InVS) et les médecins des ARS ont obtenu le droit de les consulter (49). L'accès a été élargi à la HAS et l'ANSM depuis l'arrêté du 19 juillet 2013 (50). Cette demande avait d'ailleurs été évoquée par l'Institut des Données de Santé (IDS) avant l'affaire Mediator pour permettre aux agences sanitaires de réaliser par elles-mêmes des études de santé publique et post- AMM (39).

#### II.5.2 EMANANT DES AGENCES SANITAIRES : EXEMPLE DU PLAN D'ACTION DE LUTTE CONTRE LE MESUSAGE DES BENZODIAZEPINES

L'ANSM a pour objectif d'assurer la sécurité des médicaments et des produits de santé, la HAS d'assurer la qualité et l'efficacité du système de santé.

Dans le cadre de ces activités, ces agences peuvent être amenées à réaliser de manière proactive des plans d'actions en réponse à un problème de santé publique. C'est le cas du plan d'action de lutte contre le mésusage des benzodiazépines lancé en septembre 2012, suite à plusieurs constats démontrant une forte consommation en France corrélée à un mésusage important (11). Il s'agit d'un plan d'action coordonné avec la Direction Générale de la Santé et impliquant ces deux autorités.

Les mesures mises en place par l'ANSM dans le cadre de ce plan d'action portent ainsi sur (51) :

- l'encadrement et la sécurisation de la prescription et de la délivrance :

La durée maximale de prescription a été réduite pour certains hypnotiques afin d'en limiter le mésusage. C'est par exemple le cas du flunitrazépan (Rohypnol®) dont la durée maximale de prescription a été limitée à 14 jours en 2001. De plus, la durée maximale du clonazépan (Rivotril®) a été fixée à 12 semaines depuis 2010. Pour lutter contre le détournement d'indication et son usage hors AMM, la prescription de ce médicament a été rendue obligatoire sur ordonnance sécurisée, et sa prescription initiale annuelle a été restreinte aux neurologues et aux pédiatres en 2012.

- l'amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients :

Les notices et les RCP des benzodiazépines ont été harmonisés depuis 2004. Des points et lettres d'information ont également été diffusés aux professionnels de santé par exemple sur les risques liés au Rohypnol® ou sur le bon usage du Rivotril®. De plus, des recommandations et mises au point ont été publiées par l'agence, notamment la mise au point sur l'arrêt des hypnotiques.

Egalement, depuis 2005, des pictogrammes sur les conditionnements externes des benzodiazépines rappellent aux utilisateurs que ces médicaments sont susceptibles d'altérer les capacités à conduire un véhicule.

- une surveillance accrue de l'utilisation des benzodiazépines :

Toutes les données pouvant renseigner l'utilisation des benzodiazépines (assurance maladie, réseaux de pharmacovigilance/addictovigilance, études pharmaco-épidémiologiques) ont été exploitées. C'est ainsi que la réévaluation du rapport bénéfice/risque du tétrazépan a abouti à son retrait du marché en 2013.

- la prévention du risque de soumission chimique et d'abus :

Certaines benzodiazépines ont subi des modifications galéniques (un colorant pour le Rohypnol® par exemple) afin de limiter le risque de soumission chimique. Certaines tailles de conditionnement ont aussi été réduites (Rohypnol®, Rivotril®) afin de limiter les risques d'abus.



Dans le cadre de ce plan d'action, la HAS a mis en place une campagne d'information destinée aux professionnels de santé et dans le but de diminuer la prescription de somnifères chez les personnes âgées, tout en permettant une meilleure prise en charge des troubles du sommeil dans cette population concernée par le mésusage des benzodiazépines.

Cette campagne a permis la diffusion de différentes recommandations et outils, dont quelques uns en partenariat avec les Conseils de l'ordre des pharmaciens et médecins (52).

### II.5.3 EMANANT DES STRUCTURES DE SOINS : EXEMPLE DE L'HOPITAL TIMONE A MARSEILLE

Après un syndrome coronarien aigu traité par pose de stent, les risques de récurrence d'événements ischémiques tel que l'infarctus du myocarde sont importants et pourraient atteindre 50% sans traitement antiagrégant plaquettaire. C'est pourquoi cette intervention est suivie par une prescription d'antiagrégant, le plus souvent l'aspirine. Face au risque élevé de récurrence, l'observance du patient s'avère primordiale.

C'est dans ce contexte que depuis 2008, les médecins du service de cardiologie de la Timone envoient un Short Message Service (SMS) quotidien à leurs patients concernés pour leur rappeler leur prise de traitement.

Cette éducation thérapeutique a fait l'objet d'une étude publiée en 2013 où 521 patients ont été inclus. Pendant un mois, 250 ont bénéficié d'un accompagnement par SMS, et 249 d'une prise en charge standard. A l'issue de ce mois de suivi, les deux groupes de patients ont été interrogés sur leur observance quant à leur traitement par aspirine, et ont également réalisé un test biologique de la fonction plaquettaire. Les résultats biologiques ont mis en évidence que 11.2% des patients avec prise en charge standard étaient non-observant à 1 mois, face à 5.2% des patients avec envoi quotidien de SMS (53).

### II.5.4 EMANANT DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

#### II.5.4.1 LEEM & web-series

A l'occasion de la semaine de la sécurité des patients organisée par le Ministère de la Santé, Le LEEM (Les Entreprises du Médicament) publie en novembre 2013 plusieurs web-series destinées à sensibiliser le grand public au bon usage du médicament.

Ces séquences courtes abordaient plusieurs thèmes : la notice, la contrefaçon, l'observance et « le médicament c'est personnel » (54).

#### *II.5.4.2 Exemples d'utilisation de réseaux sociaux et d'applications mobiles en faveur du bon usage des médicaments*

Fin 2012, le laboratoire UPSA a créé une application mobile gratuite, « flash Pack », permettant aux patients de « flasher » certains produits d'automédication (dont l'Efferalgan<sup>®</sup> et le citrate de bétaïne) et d'obtenir ainsi des informations essentielles de bon usage du médicament comparables à celles de la notice (55).

Le laboratoire Biogaran lance en janvier 2013 une animation sur sa page Facebook afin de sensibiliser les consommateurs aux risques de l'automédication (56).

### **III L'ÉVALUATION DU BON USAGE DU MÉDICAMENT EN PRATIQUE : CONTEXTE ET MÉTHODE**

#### **III.1 Contexte**

Avant de juger nécessaire les actions destinées à améliorer l'usage d'un médicament, il convient au préalable d'évaluer et d'identifier les problèmes quant à son utilisation et leur ampleur. Ainsi, les études d'utilisation ont pour objectif de répondre à ces préoccupations de santé publique. Elles permettent de décrire, quantitativement et qualitativement, la population des utilisateurs d'un médicament ou d'une classe thérapeutique et/ou les conditions d'utilisation de ce médicament (indications, posologie, durée, traitements antérieurs ou associés, observance, etc.) ou encore les prescripteurs et les modalités de prescription de ce dernier. En effet, ces paramètres peuvent être à l'origine d'un mésusage, pouvant menacer en conséquence le rapport bénéfice/risque du médicament.

Les acteurs de santé à l'origine de ces études d'évaluation de bon usage sont en premier lieu les agences sanitaires dans un contexte de crise, lorsqu'un risque de mésusage a été soulevé pour un médicament. L'ANSM a par exemple conduit des études sur l'évolution de la consommation des antibiotiques au vu du problème de résistance en France lié à leur surconsommation (57) ; mais également des études d'usage des anticoagulants oraux majoritairement utilisés par une population âgée à risque d'hémorragie (58).

Les laboratoires pharmaceutiques peuvent aussi être amenés, sur demande des agences sanitaires à conduire de telles études, ou directement dans le cadre de leur Plan de Gestion des Risques (PGR) si un risque a été identifié pour l'un de leur produit. C'est le cas par exemple des études d'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques. Inclues dans le PGR, elles ont pour but d'évaluer dans un premier temps si ces mesures ont bien été implémentées, autrement dit si elles ont bien été comprises, ce qui s'identifie le plus souvent à travers des enquêtes auprès de professionnels de santé. Dans un deuxième temps, les études d'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation de risques visent l'atteinte de l'objectif final, le plus souvent en termes de diminution de la fréquence ou de la sévérité d'effet indésirable.

Face à ces préoccupations de santé publique davantage considérées et à l'évolution de la législation, le besoin quant à la conduite de ces études devient un enjeu considérable pour tous les acteurs de santé.

## **III.2 Méthodes utilisées pour évaluer l'utilisation des médicaments**

### III.2.1 ETUDE D'UTILISATION OU « DRUG UTILIZATION STUDY » : DEFINITION, TYPE ET SCHEMA D'ETUDE

#### *III.2.1.1 Définitions et objectifs*

En 1977, l'OMS définit les études d'utilisation des médicaments comme des études d'évaluation de « la commercialisation, la distribution, la prescription et l'utilisation des médicaments dans une société, avec un accent particulier sur les conséquences médicales, sociales et économiques qui en découlent » (59). Ces études sont d'ores et déjà considérées comme appartenant aux domaines de la pharmaco-épidémiologie mais également de la pharmacovigilance et pharmacosurveillance.

Les études d'utilisation des médicaments permettent ainsi de décrire les modalités d'utilisation des médicaments dans la population générale et dans des populations spécifiques en mettant en évidence :

- Les caractéristiques de l'utilisation : nombre et type de patients traités, évolution de la consommation d'un médicament
- La qualité de l'utilisation : l'usage d'un médicament est-il conforme aux référentiels de référence cités plus haut ? Plusieurs aspects peuvent être pris en compte tels que le choix du médicament (prescrit dans la bonne indication ? conformément aux recommandations ?), sa dose (prise en considération du type de patient ?), et la prise en considération des interactions, des effets indésirables ainsi que la proportion de patients sensibilisés au coût et bénéfice du traitement

L'analyse de ces critères permet ainsi d'identifier un éventuel mauvais usage du médicament si la population traitée n'est pas la population cible où si les conditions de prescription ou d'utilisation ne sont pas respectées.

En conséquence, un des objectifs de ces études est aussi d'identifier quels sont les déterminants du bon ou mauvais usage en décrivant les caractéristiques des prescripteurs (spécialité, caractéristiques sociodémographiques), des patients (caractéristiques socio-démographiques, co-mobordités) ou du système de soins (ambulatoire, hospitalier..).

La connaissance de tous ces aspects de l'utilisation d'un médicament permet ainsi de conclure à l'objectif final : savoir si le rapport bénéfice/risque d'un médicament est maintenu.

### *III.2.1.2 Etudes d'utilisation : Type et schémas d'étude*

Suivant leur objectif, les études d'utilisation peuvent être plus ou moins spécifiques.

Les études d'utilisation quantitatives visent à estimer le nombre de patients traités et la tendance de l'utilisation en terme de lieu, temps ou personnes.

Les études d'utilisation qualitatives sont celles qui visent à évaluer le bon usage du médicament : modalités de prescription et d'utilisation) et adéquation aux référentiels comme défini précédemment.

Le schéma d'étude doit être adapté à l'objectif de l'étude.

- des études transversales sont adaptées aux études quantitatives et qualitatives dans le cadre par exemple d'enquêtes de prescription ou d'enquêtes auprès de professionnels de santé et d'enquêtes avant/après une intervention
- des études longitudinales de type cohorte sont adaptées aux études qualitatives visant à obtenir des informations sur la durée de traitement des patients traités, la dose, le changement de traitement, les effets indésirables etc.

## III.2.2 SOURCES DE DONNEES DISPONIBLES EN FRANCE POUR L'EVALUATION DU BON USAGE DU MEDICAMENT

### *III.2.2.1 Bases de données publiques administratives et médico-administratives*

- Le SNIIR-AM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) (2,41)

Créée en 2003 avec l'accord de la CNIL, le SNIIR-AM est une base de données individuelles et anonymes de tous les remboursements des dépenses de santé. Depuis 2009, cette base couvre tous les régimes de l'assurance maladie (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés CNAM-TS, Mutuelle Sociale Agricole MSA, Régime des Salariés Indépendants RSI et les seize autres régimes spéciaux). Depuis 2007, cette base est chaînée avec la base de données Programme de Médicalisation des Systèmes d'information (PMSI) fournissant des informations médicales pour tous les patients hospitalisés y compris le

diagnostic selon la codification de 10<sup>ème</sup> version de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10).

Ainsi sont disponibles dans cette base de données : les données de remboursement via le codage des actes et des médicaments, les identifiants des professionnels de santé et des établissements de santé impliqués dans les soins du patient, les informations sur la pathologie traitée pour les patients en Affection Longue Durée (ALD) ou en AT-MP (Accident du travail – Maladie Professionnelle) et les données issues du PMSI.

La base SNIIR-AM est gérée par le Centre National de Traitement Informatique (Centi) de la CNAM-TS.

- L'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB)

C'est un échantillon de données permanentes au 1/97<sup>è</sup> représentatif de la population couverte par l'Assurance maladie, qu'il y ait eu ou non remboursements de soins. Depuis 2011, l'EGB regroupe les données du SNIIR-AM pour environ 600 000 bénéficiaires du régime général, du RSI et de la MSA. Cet échantillon permet de retracer l'ensemble du parcours de soins lorsqu'il est chaîné aux données du PMSI. Les données de l'EGB sont conservées sur une période de 20 ans à partir de 2004.

- Le Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI)

Le PMSI est un outil d'évaluation de l'activité médicale des établissements de santé. Il a ainsi pour objectif de fournir des informations médicales sur les activités hospitalières afin de pouvoir allouer des ressources dépendantes de ces informations.

A chaque séjour d'un patient dans une ou plusieurs unités hospitalières est ainsi associé un Résumé d'Unité Médicale (RUM) contenant des données administratives (sociodémographiques, dates d'admission/de sortie, provenance/destination) et médicales (diagnostics principal, relié et associés et actes médicaux codés selon une classification particulière). Ces RUM sont ensuite anonymisés et regroupés en Résumé de Séjour Hospitalier (RUS) puis en Groupe Homogènes de Malades (GHM) et en Groupe Homogène de Séjour (GHS). Le financement de l'établissement hospitalier se fait en fonction de ces GHS. Les Départements d'Information Médicale (DIM) des établissements hospitaliers gèrent la production et la qualité de ces bases.

Les bases de données de l'Assurance maladie présentent plusieurs intérêts et limites qu'il convient de prendre en compte et d'anticiper avant d'utiliser ces sources dans la conduite d'une étude de bon usage des médicaments.

Ces bases n'ayant pas été conçues à des fins de recherche mais de remboursement, une des limites majeures est l'absence d'informations sur l'indication des médicaments, la posologie et la durée ou de certaines informations médicales (résultats d'examen clinique et para-clinique). Le SNIIR-AM a également pour limite de fournir des données accessibles disponibles uniquement pour 3 ans plus l'année en cours. Néanmoins, l'EGB est une bonne alternative dans le cadre d'études longitudinales au long cours du fait de ces données disponibles depuis 2004. Cet échantillon a toutefois une taille limitée pour répondre à certains objectifs d'étude. Certaines données socio-démographiques peuvent manquer comme la situation socio-professionnelle (en dehors des patients bénéficiant de la Couverture Maladie Universelle – CMU) et la précision du code postal du domicile des patients. Le PMSI ne contient pas d'informations sur les séjours aux urgences, les unités médicales étant codées selon une classification propre à cette base.

Une autre des limites à souligner est la difficulté d'accès à ces bases de données et particulièrement aux données du SNIIRAM, dus aux obstacles juridiques et opérationnels lourds (39).

Deux cas de figures existent à ce jour :

- 1) L'accès permanent aux données du SNIIRAM fixé par arrêté (50) et sous condition de l'avis motivé de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour certains organismes :
  - Les Unions régionales de professionnels de santé, les syndicats de professionnels libéraux membres de l'Union Nationale des Professionnels de Santé (UNPS), les associations adhérentes au Collectif Interassociatif Sur la Santé (CISS), les établissements hospitaliers (tous statuts confondus), ainsi que quelques organismes complémentaires accèdent *aux données agrégées* c'est-à-dire non individuelles ;
  - le ministère de la santé, le ministère de l'économie et des finances, le ministère de l'agriculture, les ARS (tout le personnel), l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH), l'ANSM depuis juillet 2013 (60), et d'autres organismes accèdent *aux données agrégées* et à l'EGB ;

- les régimes de base d'assurance maladie, la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA), l'InVS, la HAS, l'ANSM et, sur leur champ de compétence régionale, les médecins des ARS accèdent à *l'ensemble des données du SNIIRAM* (avec des limitations sur le croisement des données sensibles) ;
  - tous les organismes non lucratifs peuvent obtenir un accès temporaire aux données agrégées ou à l'EGB après approbation de l'IDS, ou obtenir des extractions ad hoc après approbation par l'IDS et accord de la CNIL.
- 2) Les demandes d'extractions de données ponctuelles uniquement autorisées pour les organismes non lucratifs. Ces extractions impliquent toujours l'autorisation de la CNIL mais font intervenir en sus d'autres institutions suivant les cas de figure : l'avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé CCTIRS, du Comité National pour l'Information Statistique (CNIS) ou de l'Institut des Données de Santé (IDS). Ces demandes prendraient en moyenne 17 mois selon l'IDS, prenant en compte les délais administratifs (CNIL, instances) et l'extraction elle-même. En effet, le SNIIRAM est une base complexe en terme de volumétrie, d'architecture et d'organisation des données.

Ces obstacles juridiques visent à protéger les patients et leurs données personnelles et à ne pas risquer la dé-identification des personnes. Lorsque le NIR (Numéro d'Identification au Répertoire) ou numéro d'identifiant anonyme utilisé dans les bases de données doit servir à des fins de recherche, un décret en conseil d'état devient nécessaire pour autorisation sauf pour les organismes déjà autorisés. Ces démarches administratives s'appliquent en cas de croisement de plusieurs bases de données ou le traitement du NIR devient nécessaire pour retracer le parcours de soins.

Le cadre réglementaire d'accès aux données du PMSI s'avère plus léger, où seule l'autorisation de la CNIL est nécessaire, sans distinction des différents organismes en faisant la demande.

Malgré ces limites, ces bases de données et particulièrement le SNIIR-AM et le PMSI ont pour avantage leur effectifs et l'importante couverture de population permettant de conduire des études en s'affranchissant du souci de représentativité. Le SNIIRAM-PMSI est en effet



considéré comme l'une des bases médico-administratives les plus grandes au monde, regroupant par an 1,2 milliard de « feuilles de soins », 500 millions d'actes médicaux et 11 millions de séjours hospitaliers avec potentiellement une profondeur historique de 14 ans (20 ans pour l'EGB et le PMSI) (39).

Ces bases ont notamment permis la constitution d'une cohorte de plus d'un million de patients diabétiques pour l'étude des risques quant à l'exposition au benfluorex (61). De plus, depuis sa création en 2003, le SNIIR-AM a subi de nombreuses améliorations : en 2006/2007 a été réalisé le chaînage ville-hôpital, les dates de décès ont été disponibles dans la base en 2009, et les dates précises d'hospitalisation en 2010. Cette base SNIIR-AM/PMSI pourrait intégrer prochainement les causes de décès, une étude expérimentale nationale basée sur l'appariement des données du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC) et du SNIIRAM étant en cours (2,39).

### *III.2.2.2 Bases de données privées*

Les principales sources de données privées utilisées par les laboratoires pharmaceutiques et agences sanitaires sont présentées dans cette partie, la liste n'étant pas exhaustive.

- Bases de données avec un recueil longitudinal à partir de logiciels de médecins

La société IMS Health possède la base Disease Analyzer (DA) pour plusieurs pays. En France, cette base est constituée à partir d'un panel de 1260 médecins généralistes équipés de logiciels transmettant directement leurs données au tous les mois au centre de production d'IMS. Les données recueillies sont des données médecins (données sociodémographiques, année de thèse, volume annuel d'activité), des données patients (âge et sexe, antécédents médicaux et comorbidités, paramètres biologiques et non systématiquement la catégorie socioprofessionnelle, le régime d'assurance maladie, et les addictions au tabac ou à l'alcool), les données de diagnostics (en langage vernaculaire puis traduite au sein d'IMS en code CIM-10, les données de prescription (nom, nature du médicament, dose, conditionnement).

Un des avantages de la base DA est qu'elle permet un chaînage des informations relatives à un même patient chez un même médecin, via un numéro médecin unique, un numéro patient unique et la date de consultation. Ceci permet de conduire des études longitudinales, à condition que le patient consulte à plusieurs reprises le même médecin généraliste.

Le panel de médecins a été audité et validé par un groupe d'experts et les données ont été considérées représentatives par rapport aux données de l'Assurance Maladie et validées pour un usage de pharmaco-épidémiologie (62).

Similairement, la société CEGEDIM gère la Longitudinal Patient Database (LPD) alimentée par un panel de 1200 médecins généralistes et 8 panels de 750 spécialistes libéraux au total (cardiologues, gastro-entérologues, gynécologues, neurologues, pédiatres, pneumologues, psychiatres, rhumatologues). Le recueil de données se fait directement sur la base du logiciel dossiers patients. Tout comme DA, le panel LPD a été l'objet de plusieurs publications, notamment dans l'étude de la prise en charge du diabète de type 2 en médecine générale (63,64). Ces études ont été considérées par la HAS dans le cadre de la réflexion sur l'élaboration de recommandations dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

Enfin, DA et LPD peuvent être couplées à des écrans *ad hoc* appelés aussi « pop-ups » afin de récupérer des données complémentaires.

- Base de données de recueil de données transversal sur les prescriptions et les diagnostics des médecins libéraux : l'Etude Permanente de la Prescription Médicale (EPPM)

L'EPPM a été créée par IMS à partir de 1963. C'est un panel d'environ 400 médecins généralistes et 790 spécialistes libéraux (14 spécialités sont représentées au total). Pendant 7 jours consécutifs de chaque trimestre, les médecins du panel remplissent un carnet de prescription pour tous leurs patients qu'ils voient en consultation qu'ils transmettent ensuite à IMS.

Les médecins sont recrutés selon des critères de stratification notamment leur région d'exercice et spécialité afin d'assurer une représentativité à l'échelle nationale.

Les données collectées concernent :

- 1) le prescripteur : âge, sexe, spécialité, région d'exercice et type d'exercice (hôpital, libéral)
- 2) le patient : âge, sexe
- 3) la consultation : date et lieu de la visite (domicile du patient, hôpital, cabinet du médecin)
- 4) la prescription : nom du médicament, date de la prescription et durée de l'ordonnance, diagnostics liés à chaque produit, posologie

- Base de données de dispensations de médicaments à partir d'un panel de pharmacies et chaînage de ces délivrances : Lifelink Treatment Dynamic (LTD)

LTD est un panel appartenant aussi à IMS composé de 6400 pharmacies françaises et couvrant ainsi près de 24% de toutes les pharmacies du pays.

Cette base permet de suivre les dispensations d'un patient donné grâce à un identifiant anonyme et unique, à condition que ce dernier fréquente régulièrement les pharmacies du panel.

Les informations disponibles dans cette base sont des données patients (âge et sexe) et principalement des données de dispensation (nom/molécule, posologie, conditionnement, forme pharmaceutique..). A noter que cette base ne récolte pas les indications et ne permet pas d'analyser les populations sans mutuelle ou affiliés aux régimes spéciaux.

- Base de données PGRx (65)

PGRx est une base de données constituant un pool de cas/témoins pour 14 maladies dont les maladies auto-immunes, crée par la société LA-SER en 2007.

Les cas sont collectés à partir d'un réseau spécialisé en France et au Canada, répondent à des définitions épidémiologiques précises et sont validés par des experts. Parallèlement, les témoins sont sélectionnés chez les médecins généralistes et certains sont appariés aux cas par comparaison. Les cas et les témoins sont rigoureusement interrogés sur 300 médicaments et vaccins et sur les facteurs de risque des maladies étudiées. Les données de prescription sont collectées auprès des médecins traitants des témoins et des cas.

A ce jour, le réseau PGRx-infarctus du myocarde réalisé à partir de 55 centres spécialisés regroupe 1200 cas d'infarctus du myocarde.

PGR-x constitue de ce fait une base de données importante sur 14 maladies étudiées et sur la surveillance des médicaments et des vaccins.

- Base de données Xpr-SO<sup>®</sup>

Crée en 2008, Xpr-So<sup>®</sup> est un panel de 3004 pharmacies appartenant à la société CELTIPHARM. Ce panel permet de suivre en temps réel les achats, stocks et ventes de médicaments en officine. Les données sont extrapolées par quotas, en fonction de la localisation géographique de la pharmacie, de son chiffre d'affaire, de la structure du chiffre d'affaires et de la zone d'implantation. Le panel a pour avantage son accès facilité par internet et sa réactivité avec une réception des données pouvant se faire plusieurs fois par jour.

C'est Xpr-So<sup>®</sup> qui a permis aux agences sanitaires d'analyser les ventes de contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération après la recommandation de la prescriptions des contraceptifs des deux premières générations en première intention (66).

Comme les bases de données de l'Assurance Maladie, les sources de données privées présentent aussi plusieurs intérêts et limites à appréhender avant de les utiliser dans le cadre d'une étude d'évaluation du bon usage (67).

A titre d'exemple, LPD, DA et EPPM permettent de déterminer si les indications d'un médicament respectent les référentiels, mais pas LTD qui ne récolte pas de données d'indications. De plus, seuls LPD et DA renseignent sur la durée et la posologie du traitement, l'EPPM et LTD renseignant uniquement sur la durée de l'ordonnance.

Ce sont aussi les données patients à travers LPD et DA qui demeurent les plus adaptées pour savoir si le médicament est prescrit à la population cible en terme d'âge, de co-prescriptions ou de co-morbidités.

### *III.2.2.3 Etudes ad hoc et cohortes existantes*

Lorsque les bases de données, par leurs limites exposées ci-dessus, ne permettent pas de répondre à l'objectif spécifique d'une étude d'évaluation du bon usage, d'autres sources de données doivent être utilisées.

- Etudes ad hoc

Les études ad-hoc sont des études spécifiquement conçues ou mises en place pour répondre à une question précise (68). Elles demeurent moins fréquentes que les études d'utilisation du médicament via bases de données ou panels du fait de leur mise en place plus lourde et de leur coût plus élevé.

A titre d'exemple, l'équipe INSERM 657 de Bordeaux a réalisé en 2006 une étude ad-hoc transversale dans 199 pharmacies en France pour évaluer la consommation concomitante d'Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et de spécialité à base de chondroïtine sulfate. Ainsi, tous les patients venant dans ces pharmacies se faire délivrer du chondroïtine sulfate étaient ainsi recrutés de façon prospective et interrogés sur leur consommation de médicaments par un questionnaire administré par le pharmacien (69).

- Cohortes existantes

Il existe en France des cohortes mises en place depuis plusieurs années permettant de répondre à différents objectifs d'étude d'utilisation des médicaments et pouvant servir de base également aux études ad-hoc.

- la cohorte Constances

Constances a reçu l'avis favorable de la CNIL en 2011 et a été créée par la CNAM-TS, l'INSERM et le soutien du ministère de la Santé. Elle est menée notamment grâce aux différentes Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM) et aux Centres d'Examen de santé (CES).

Cette cohorte repose sur un tirage au sort d'adultes de 18 à 69 ans à l'inclusion, affiliés au Régime Général de la sécurité sociale et consultant dans 17 centres d'examen de santé dans 16 départements. D'ici 5 ans, Constances devrait inclure 200 000 personnes.

Les personnes incluses devront remplir un questionnaire annuel de suivi qui a l'avantage de récolter des données non présentes dans les bases SNIIRAM-PMSI, telles que les facteurs professionnels, le comportement addictif, le statut social, les co-morbidités, la santé des femmes etc.. Les personnes devront également subir un examen médical tous les 5 ans.

Constances a pour avantage de bénéficier annuellement d'un croisement avec les données médico-administratives (SNIIRAM-PMSI), les données de trajectoire socio-professionnelle et des centres de décès (Inserm).

Elle pourra ainsi être un véritable outil épidémiologique dans l'étude de l'utilisation des médicaments, notamment par sa récolte des facteurs de confusion potentiels, non présents dans le SNIIRAM.

- la cohorte PAQUID (70)

Cette cohorte est essentiellement régionale (départements de Dordogne et de Gironde).

Débutée en 1988, Paquid avait pour principal objectif d'étudier le vieillissement cérébral chez les personnes âgées de 65 ans et plus, et d'évaluer également leur perte d'autonomie.

Un total de 3777 personnes âgées ont été alors tirées au sort parmi les listes électorales et parmi celles-ci, un grand nombre de personnes ont été suivies tous les 2 ans afin d'évaluer leurs fonctions cognitives et de détecter une éventuelle démence (Alzheimer, démence parkinsonienne ou autre). Certaines personnes sont toujours suivies à ce jour au sein de cette cohorte fournissant aujourd'hui 23 ans d'historique.

Cette cohorte a notamment permis l'étude de la corrélation entre la démence et l'utilisation de benzodiazépines en 2012, et portait alors sur 1063 sujets âgés (71).

- la cohorte des 3 Cités (70)

Cette cohorte a inclus 9809 personnes âgées de 65 ans en 1999 dans les villes de Dijon, Montpellier et Bordeaux.

Comparée à l'étude Paquid, 3C récolte davantage de données biologiques tout au long du suivi, ceci afin de mettre en relation plusieurs facteurs de risque potentiellement associés à l'incidence d'une démence (Ex : pathologies vasculaires). Elle est également chaînée aux données du SNIIRAM.

- la cohorte Echantillon National Témoin REprésentatif des personnes Diabétiques (ENTRED) (65)

La cohorte ENTRED a été constituée à partir des personnes diabétiques identifiées dans les données de l'Assurance maladie et ayant accepté de participer à l'étude. Une fois l'accord de participation du patient obtenu, le recueil des données s'est déroulé en plusieurs étapes. Premièrement, un questionnaire a été adressé par courrier aux personnes acceptant de participer leur demandant notamment les coordonnées du médecin traitant leur diabète (généraliste ou spécialiste). Un questionnaire médical a été ensuite adressé à ces médecins traitants. Enfin, parallèlement à ces 2 étapes, les données de remboursements de médicaments, d'actes médicaux (consultations, dosages biologiques), de matériel médical et d'hospitalisations des 8 926 personnes diabétiques ont été progressivement extraites des bases de données de l'Assurance maladie, ainsi que du PMSI. Ces données ont été transmises anonymement à l'InVS pour analyse, de 2007 à 2010.

ENTRED a ainsi permis une meilleure compréhension de l'état de santé des personnes diabétiques en France, de leur prise en charge médicale, de leur qualité de vie, des besoins en démarche éducative et du coût que représente cette pathologie.

Des études d'utilisation et de bon usage des traitements antidiabétiques par rapport aux recommandations en vigueur ont été rendues possibles grâce à cette cohorte. Une étude publiée en 2009 grâce aux données d'ENTRED mit en exergue que 56% des patients avaient un traitement correspondant aux objectifs glycémiques recommandés, et que 62% des patients diabétiques de type 2 étaient traités par biguanides, le traitement qui a été à l'époque recommandé en 1<sup>ère</sup> intention dans le diabète de type 2 (73).

- Autres cohortes

D'autres cohortes portant sur des populations spécifiques peuvent constituer les sources de données d'étude d'utilisation et de bon usage du médicament.

La cohorte E3N est une enquête de cohorte prospective suivant depuis 1990 près de 100 000 femmes nées entre 1925 et 1950 et adhérentes à la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN). La récolte de données se fait par auto-questionnaires envoyés tous les 2 à 3 ans.

Depuis quelques années, la base de données E3N s'est enrichie des données de remboursement de médicaments pour 95 000 femmes. Cette cohorte a permis de nombreuses publications étudiant l'association notamment entre le cancer du sein et les différents traitements hormonaux substitutifs (74).

Plus récemment l'étude i-Share (Internet-based Students HeAlth Research Entreprise) a été lancée. Elle est coordonnée par l'université de Bordeaux (Inserm U708) en collaboration avec l'université Versailles Saint Quentin (UVSQ, EA4499) avec un objectif de recrutement de 30 000 étudiants suivis pendant 10 ans.

Cette étude cible surtout quatre grands axes pathologiques : migraine, santé mentale, infections, comportements à risque et accidents.

### **III.3 Exemple de l'étude d'utilisation des benzodiazépines en France**

#### III.3.1 CONTEXTE

Depuis les années 1990, de nombreuses études ont soulevé le problème de la consommation élevée de benzodiazépines en France. En 2006, le rapport de l'OPEPS (11) met en évidence que la population française recourt plus facilement aux psychotropes anxiolytiques et hypnotiques (majoritairement représentées par les benzodiazépines) que celles des autres pays européens. Ce rapport souligne également que la population française ayant pris un psychotrope au cours des douze derniers mois est deux fois supérieure à la moyenne des pays européens limitrophes à la France. De plus, 15 à 20% des français faisaient un usage ponctuel des anxiolytiques et hypnotiques et 10% un usage régulier.

A la suite de ces constats, depuis quelques années, les agences sanitaires ont entrepris des mesures (voir II.5.2) visant à diminuer la consommation de benzodiazépines en France et à en rationaliser l'usage. Ceci s'est également inscrit dans un contexte où de nouvelles études ont mis en évidence un lien entre la survenue d'une démence et la consommation de

benzodiazépines (71), ainsi qu'un lien entre chutes et consommation de benzodiazépines chez les sujets âgés (75).

Pour rendre compte de l'efficacité de ces mesures, l'ANSM a publié deux rapports en 2012 et 2013 (12,76) analysant l'évolution de la consommation de benzodiazépines en France en utilisant les données de l'Assurance Maladie (EGB) et les données de vente des laboratoires pharmaceutiques. Les principales méthodes et les principaux résultats sont rapportés ci-dessous, en se focalisant sur les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques.

### III.3.2 METHODES ET RESULTATS

#### *III.3.2.1 Données de consommation*

Les données de vente des laboratoires pharmaceutiques transmises chaque année à l'ANSM ont été utilisées dans l'analyse de la consommation. Ces données ont permis de calculer la Dose Définie Journalière (DDJ)/1000 habitants.

La DDJ a été créée par le Centre collaborateur pour la méthodologie des statistiques pharmaceutiques (*Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*) de l'OMS dans les années 1970. Elle constitue ainsi une posologie quotidienne moyenne de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule. A noter que cette unité de mesure ne reflète pas la posologie recommandée par l'AMM ou la posologie effectivement utilisée ou prescrite même si elle peut s'en approcher.

*Exemple de calcul d'une DDJ (journées de traitement à la posologie de référence) :*

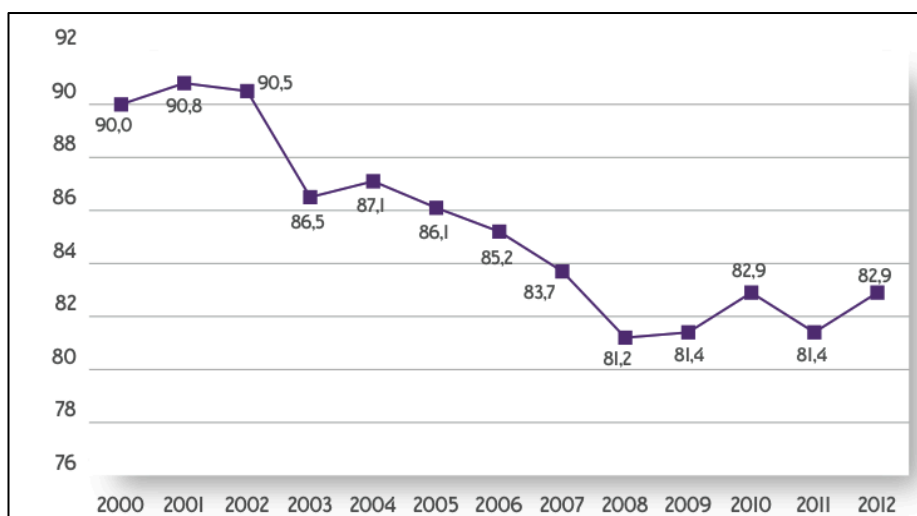
La DDJ d'un médicament X vendu par boîte de 12 comprimés de 500 mg en vente se calcule de la manière suivante :

$$\frac{\text{nombre de boîtes vendues en 1 an du médicament X} \times 12 \times 0,500}{\text{DDJ en grammes de la DCI du médicament X}}$$

Pour calculer la consommation totale de benzodiazépines et apparentées en DDJ/1000 habitants, chaque présentation de benzodiazépines et apparentées concernées a été convertie en DDJ et toutes les DDJ ont ensuite été additionnées (voir Figure III.3-1 ci-dessous).



**FIGURE III.3-1: CONSOMMATION TOTALE DE BENZODIAZEPINES ET APPARENTEES DE 2000 A 2012 EN FRANCE EN DDJ/1000 HAB/JOURS (SOURCE : [HTTP://ANSM.SANTE.FR/S-INFORMER/POINTS-D-INFORMATION-POINTS-D-INFORMATION/ETAT-DES-LIEUX-EN-2013-DE-LA-CONSOMMATION-DES-BENZODIAZEPINES-EN-FRANCE-POINT-D-INFORMATION](http://ansm.sante.fr/S-INFORMER/POINTS-D-INFORMATION-POINTS-D-INFORMATION/ETAT-DES-LIEUX-EN-2013-DE-LA-CONSOMMATION-DES-BENZODIAZEPINES-EN-FRANCE-POINT-D-INFORMATION))**



Malgré la restriction de la prescription et de la délivrance du clonazépam et le retrait du marché du tétrazépam, les ventes d’anxiolytiques et d’hypnotiques sont en hausse comme le montre la figure ci-dessus, la DDJ/1000 habitants étant de 81,4 en 2011 et de 82,9 en 2012 pour ces spécialités pharmaceutiques. Ainsi, 66,8 millions de boîtes d’anxiolytiques ont été vendues en 2012 contre 64,9 en 2010 et 50,7 millions de boîtes d’hypnotiques ont été vendues en 2012 contre 48,2 en 2010 (12).

### III.3.2.2 Données d'exposition

Les données d'exposition aux benzodiazépines ont été analysées à partir des données de l'EGB. Ainsi, tous les sujets bénéficiant d'au moins un remboursement d'une benzodiazépine entre 2007 et 2012 dans l'EGB ont été inclus dans l'analyse.

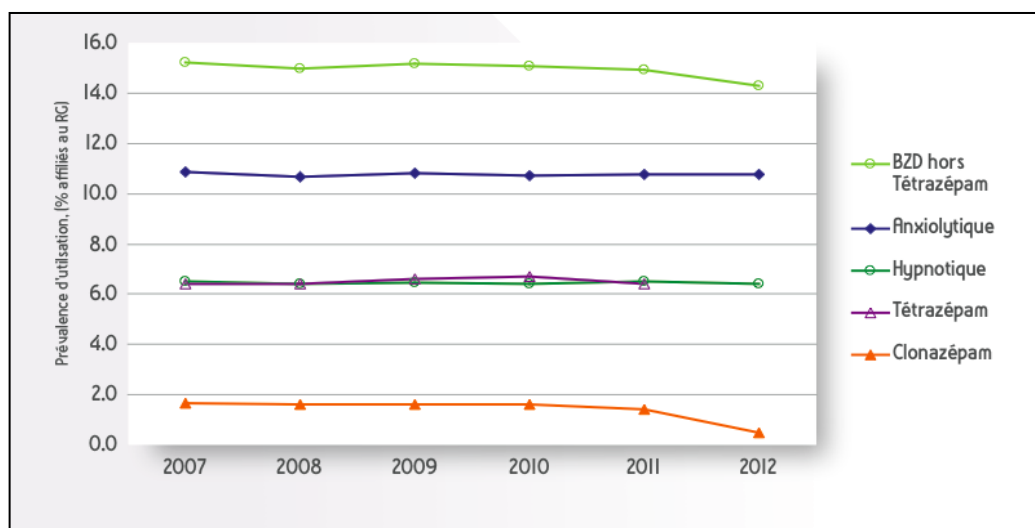
Sur ces six années considérées, le nombre d'utilisateurs de ces médicaments, la prévalence de l'utilisation ainsi que les caractéristiques de l'utilisation dont le profil prescripteurs et utilisateurs ont été analysés.

- Nombre de consommateurs de benzodiazépines

Pour évaluer ce paramètre, la prévalence d'utilisation, autrement dit le nombre de consommateurs de benzodiazépines dans l'EGB rapporté à la population totale de français affiliés au régime général (conformément à l'EGB) a été calculée. Il en ressort un nombre

d'utilisateurs stable de 2007 à 2011 (hors tétrazépam) et une baisse de près de 1% en 2012 (voir Figure III.3-2).

**FIGURE III.3-2: PREVALENCE D'UTILISATION DES BENZODIAZEPINES DE 2007 A 2012**  
(SOURCE : [HTTP://ANSM.SANTE.FR/S-INFORMER/POINTS-D-INFORMATION-POINTS-D-INFORMATION/ETAT-DES-LIEUX-EN-2013-DE-LA-CONSUMMATION-DES-BENZODIAZEPINES-EN-FRANCE-POINT-D-INFORMATION](http://ansm.sante.fr/S-INFORMER/POINTS-D-INFORMATION-POINTS-D-INFORMATION/ETAT-DES-LIEUX-EN-2013-DE-LA-CONSUMMATION-DES-BENZODIAZEPINES-EN-FRANCE-POINT-D-INFORMATION))



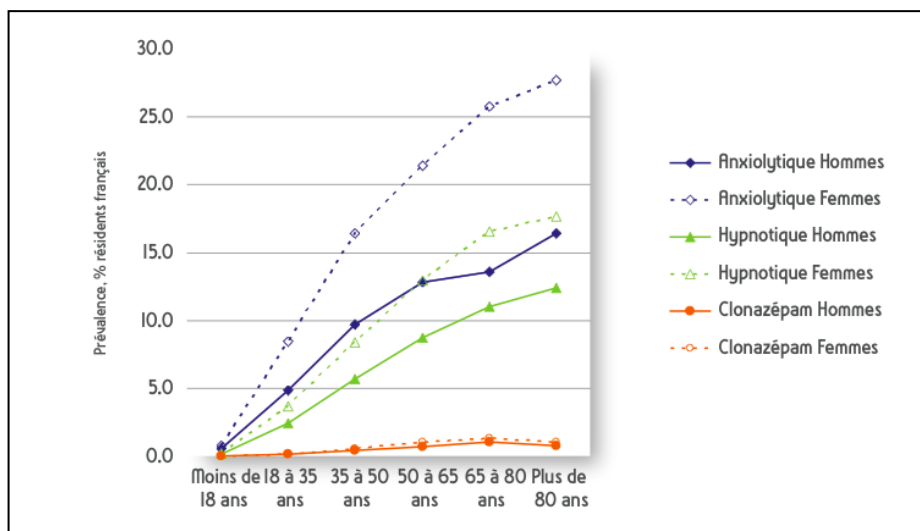
Ainsi, les deux sources de données semblent apporter des informations contradictoires : d'une part les données de vente des laboratoires converties en DDJ montrent une augmentation de la consommation globale de benzodiazépines en 2012, alors que les données issues de l'EGB montrent une diminution de la prévalence de l'utilisation cette même année.

Ceci peut s'expliquer par une consommation de benzodiazépines plus importante par utilisateur.

- Caractéristiques démographiques des consommateurs à partir des bases de l'EGB

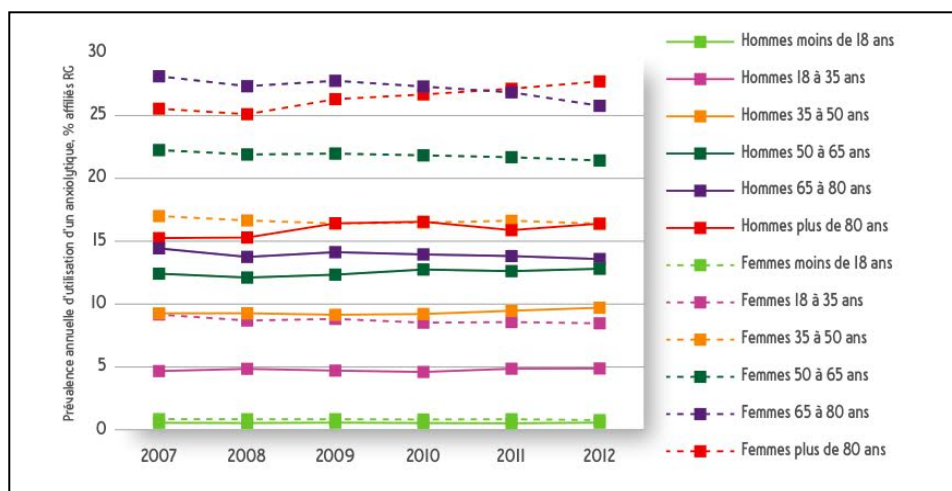
La prévalence d'utilisation d'un traitement par benzodiazépines en 2012 montre que la consommation augmente avec l'âge pour les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques, et que celle-ci est plus importante chez les femmes pour ces deux groupes. En effet, en 2012, 64,2% des utilisateurs de benzodiazépines sont des femmes. L'âge médian des utilisateurs est de 56 ans (voir Figure III.3-3 ci-dessous).

**FIGURE III.3-3: PREVALENCE D'UTILISATION D'UN TRAITEMENT PAR BENZODIAZEPINE EN 2012 (SOURCE :[HTTP://ANSM.SANTE.FR/S-INFORMER/POINTS-D-INFORMATION-POINTS-D-INFORMATION/ETAT-DES-LIEUX-EN-2013-DE-LA-CONSOMMATION-DES-BENZODIAZEPINES-EN-FRANCE-POINT-D-INFORMATION](http://ansm.sante.fr/S-INFORMER/POINTS-D-INFORMATION-POINTS-D-INFORMATION/ETAT-DES-LIEUX-EN-2013-DE-LA-CONSOMMATION-DES-BENZODIAZEPINES-EN-FRANCE-POINT-D-INFORMATION))**



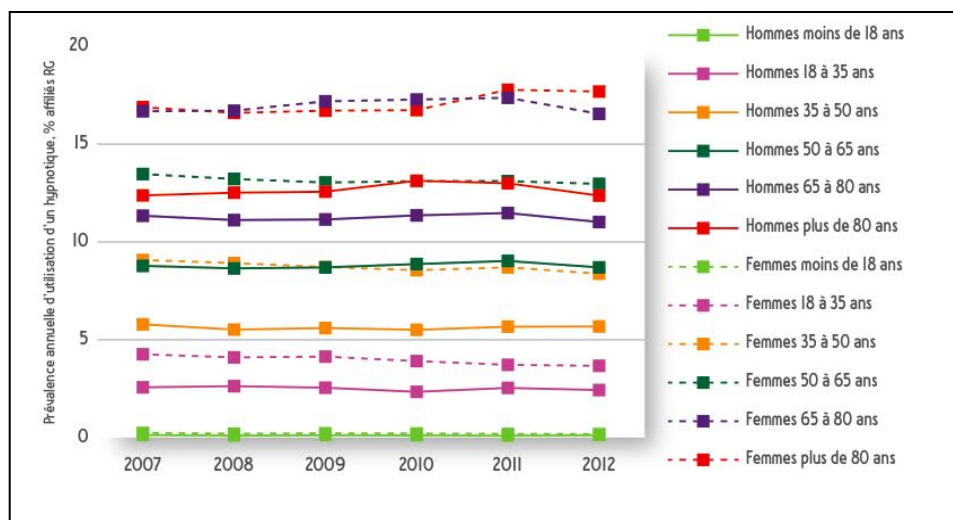
L'évolution de la prévalence de l'utilisation des benzodiazépines sur les six années étudiées suit le même constat. Ainsi, pour les deux classes de benzodiazépines, les femmes âgées de plus de 65 ans arrivent en tête de la consommation parmi la population d'utilisateurs de benzodiazépines. De 2007 à 2012, la proportion d'hommes et de femmes de plus de 80 ayant recours aux benzodiazépines anxiolytiques augmente de près de 8% (voir Figure III.3-4 ci-dessous).

**FIGURE III.3-4: EVOLUTION DE L'UTILISATION D'UNE BENZODIAZEPINE ANXIOLYTIQUE DE 2007 A 2012 EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE DES SUJETS (SOURCE :[HTTP://ANSM.SANTE.FR/S-INFORMER/POINTS-D-INFORMATION-POINTS-D-INFORMATION/ETAT-DES-LIEUX-EN-2013-DE-LA-CONSOMMATION-DES-BENZODIAZEPINES-EN-FRANCE-POINT-D-INFORMATION](http://ansm.sante.fr/S-INFORMER/POINTS-D-INFORMATION-POINTS-D-INFORMATION/ETAT-DES-LIEUX-EN-2013-DE-LA-CONSOMMATION-DES-BENZODIAZEPINES-EN-FRANCE-POINT-D-INFORMATION))**



Néanmoins, depuis 2007 la proportion d'hommes et de femmes consommant des benzodiazépines hypnotiques est en légère baisse, quelle que soit la tranche d'âge (voir Figure III.3-5 ci-dessous).

**FIGURE III.3-5: EVOLUTION DE L'UTILISATION D'UNE BENZODIAZEPINE ANXIOLYTIQUE DE 2007 A 2012 EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE DES SUJETS**  
 (HTTP://ANSM.SANTE.FR/S-INFORMER/POINTS-D-INFORMATION-POINTS-D-INFORMATION/ETAT-DES-LIEUX-EN-2013-DE-LA-CONSOMMATION-DES-BENZODIAZEPINES-EN-FRANCE-POINT-D-INFORMATION)



- Modalités de traitement et indicateurs de mauvais usage des benzodiazépines

Les données de l'EGB ont également permis l'obtention d'informations sur le profil des prescripteurs de benzodiazépines au cours de ces six années de suivi.

Ainsi, de 2007 à 2012, la majorité (près de 90%) des prescripteurs de benzodiazépines à la fois anxiolytiques et hypnotiques était des médecins généralistes. Sur ces six années, les médecins psychiatres arrivent en deuxième position des prescripteurs de benzodiazépines.

Le détail de ces résultats issus du rapport de l'ANSM publié en 2013 figure en Annexe 1.

Avec ces mêmes données, le temps d'utilisation et la dose quotidienne moyenne utilisés lors d'un traitement médicamenteux par benzodiazépines ont pu aussi être déterminés en émettant quelques hypothèses au préalable (12) :

- Tout traitement ayant donné lieu à une délivrance a bien été pris par le patient dans sa totalité entre deux délivrances (on estime ainsi l'exposition à travers la délivrance)
- Les utilisateurs réguliers de benzodiazépines ont été définis comme les sujets avec au moins trois délivrances de benzodiazépines pendant l'année en cours

- Le temps d'utilisation médian annuel prend en considération les interruptions d'exposition. A partir de ce dernier le temps médian d'exposition total à une benzodiazépine par sujet et par indication pendant les six années considérées a été calculé
- La dose moyenne journalière est la quantité totale délivrée cumulée de médicament entre la première et la dernière date de délivrance rapporté au délai entre la première et l'avant-dernière date de délivrance
- Une interruption de traitement correspond à une absence de délivrance pendant 64 jours pour les benzodiazépines anxiolytiques et pendant 42 jours pour les benzodiazépines hypnotiques.

Ainsi, comme présenté dans l'Annexe 2, plus de la majorité des utilisateurs réguliers de benzodiazépines en consomment pendant plus de 3 mois consécutifs pendant les 6 années de suivi : plus de 58% chaque année pendant les 6 années de suivi pour les benzodiazépines anxiolytiques, ce chiffre atteignant 55% pour les benzodiazépines hypnotiques.

Sur ces six années, le temps d'utilisation par an des benzodiazépines anxiolytique avoisine ainsi 5 mois, celui des benzodiazépines hypnotiques environ 3,9 mois. Ces données mettent en évidence une déviation aux recommandations en vigueur préconisant une durée de traitement pour les benzodiazépines anxiolytiques de 12 semaines maximum et une durée de traitement pour les benzodiazépines hypnotiques de 4 semaines maximum (77).

L'Annexe 2 présente également la proportion d'utilisateurs de doses supérieures à celles recommandées par l'AMM. Il en ressort que 35% des utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques ont des doses supérieures à celles recommandées par l'AMM sur les six années, ce chiffre atteignant seulement 5% pour les benzodiazépines anxiolytiques.

En conclusion, cette étude d'utilisation menée par l'ANSM met ainsi en évidence que l'utilisation d'un médicament peut être analysée à travers des sources de données différentes mais complémentaires, et que celles-ci peuvent soulever un éventuel problème de mésusage, comme dans ce cas une durée de traitement par benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques supérieures à celles-recommandées par l'AMM, et des doses utilisées supérieures aux recommandations pour 34% des utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques.

Ces études ont pour but d'évaluer si un plan d'action de lutte contre le mésusage s'est avéré efficace, dans ce cas précis, la conclusion de ce rapport a été le renforcement de certaines

mesures à prévoir pour 2014 devant la consommation de benzodiazépines toujours importante en France.

## IV DISCUSSION-CONCLUSION

La France est connue comme l'un des pays européens et du monde étant le plus consommateur de médicaments, souvent corrélé à un mésusage important.

Ceci peut s'expliquer en partie par un manque de culture en santé publique chez tous les acteurs de la chaîne de santé, comme dénoncé dans plusieurs rapports dont celui de Bernard Bégaud et Dominique Costaglia. Ceci est mis en évidence par un volume d'heures consacré à la pharmacologie médicale insuffisant dans les études médicales, paramédicales et pharmaceutiques. Cela s'explique également par le fait que les médecins sont insuffisamment formés aux risques des médicaments et aux prescriptions rationalisées, comme mis en évidence par le fait que le développement professionnel continu n'est comptabilisé qu'un médecin sur quatre. Un autre élément pouvant expliquer ce manque de sensibilisation à la santé publique est le système de santé inhérent à la France. La France offrant un taux de remboursement de soins conséquent par rapport aux autres pays européens, la prise de médicaments par les patients peut s'en trouver banalisée.

Malgré les systèmes de promotion de bon usage du médicament déjà en place depuis quelques années tel que le dossier pharmaceutique, ce sont les scandales sanitaires comme l'affaire Mediator qui ont véritablement entraîné une prise de conscience de tous les acteurs, du gouvernement aux patients, quant à l'usage rationalisé des médicaments. La loi Bertrand dite « Post-Mediator » a ainsi entraîné une réorganisation du système de vigilance sanitaire, un renforcement de la pharmacovigilance et la promotion des études pharmaco-épidémiologiques. Cette loi a été également à l'origine de nombreux outils favorables au bon usage du médicament, notamment la base de donnée publique du médicament (45).

Ainsi, les études d'utilisation ou de bon usage du médicament deviennent de plus en plus nécessaires pour les agences sanitaires, dans le cadre du suivi d'un plan d'action comme celui portant sur le bon usage des benzodiazépines, mais également pour les laboratoires pharmaceutiques dans le cadre de la surveillance sanitaire de leur produit sur le marché et de la nouvelle législation en vigueur.

Si ces études peuvent se baser sur plusieurs bases de données disponibles en France ou sur des études *ad hoc*, il convient de prendre en considération les limites et avantages de chacune de ces sources de données, celles-ci n'étant pas exhaustives en tout point.

De nombreux rapports ont par ailleurs souligné que les bases de données françaises présentent quelques difficultés pour la recherche en santé publique et notamment pour les

études d'utilisation du médicament. En effet, les bases de données de l'Assurance Maladie ont été conçues à la base à des visées administratives et de remboursement. Ces bases et notamment le SNIIRAM-PMSI présentent néanmoins des données exhaustives exploitables pour la recherche mais l'accès à ces données reste lourd, leur analyse se peut se faire que par des personnes expérimentées, et le chaînage entre les différentes sources de données est rendu complexe par les lois régissant la propriété individuelle. D'autres pays comme le Royaume-Uni possèdent des bases de données conçues uniquement pour la recherche, comme c'est le cas de la Clinical Practice Research Database (CPRD), reposant sur des données de près de 3 millions d'habitants, et croisant plusieurs données à partir de différentes sources (données socio-démographiques, examens biologiques, motifs de consultations, diagnostic, médicaments...).

Si des progrès ont récemment été déployés par le gouvernement, avec notamment l'accès de l'ANSM aux données du SNIIRAM-PMSI depuis mars 2013, et la possibilité de coupler le SNIIRAM aux registres des décès, leur accès reste encore complexe et la mise en place de leur utilisation dans le cadre de partenariat public-privés encore compliquée.

A l'heure où le bon usage du médicament est au cœur des problématiques de santé, un autre débat voit le jour sur l'évolution des professions réglementées. Le Ministère de l'Economie semble prévoir en effet la vente de médicaments en supermarché. Ce dispositif, facilitant la mise à disposition des médicaments par les patients, pourrait-il être une menace au bon usage du médicament ?



## V REFERENCES

1. WHO Policy Perspectives on Medicines. Promoting rational use of medicines : core components [Internet]. Geneva; 2002 Sep [cited 2013 Nov 9]. Report No.: N°5. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4873f/>
2. Begaud B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France [Internet]. 2013 Sep [cited 2013 Oct 13]. Available from: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Begaud\\_Costagliola.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf)
3. Bergmann J-F, Les participants à la table ronde n°2 de Giens XXIII. Le bon usage du médicament : définition, référentiels, périmètre et champ d'application. *Thérapie*. 2008 Oct 22;63(4):267–73.
4. The Lancet. Rational use of medicines. *The Lancet*. 2010 Jun 18;375(9731):2052–2052.
5. Fournier A, Zureik M. Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(4):343–51.
6. Lalo C, Solal P. *Le livre noir du médicament*. Paris: Plon; 2011.
7. URCAM Bourgogne. faut-il revoir les conditions de prises en charge du Mediator? Etude sur le respect des indications thérapeutiques [Internet]. 1998 [cited 2013 Oct 27]. Available from: <http://www.syndicardio.com/IMG/pdf/urcamBourgogne.pdf>
8. AFSSAPS, INPES, ANAES. Recommandations pour la pratique clinique - Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme [Internet]. 2004 Décembre [cited 2014 Jan 29]. Available from: [http://www.choisirscontraception.fr/pdf/contraception\\_recommandations\\_has.pdf](http://www.choisirscontraception.fr/pdf/contraception_recommandations_has.pdf)
9. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011 [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Jan 29]. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/20906432df79174bc4f020ae8b137708.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/20906432df79174bc4f020ae8b137708.pdf)
10. Shapiro S, Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010 Jan;36(1):33–8.
11. Briot M. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes [Internet]. Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques en Santé (OPEPS); 2006 juin [cited 2013 Nov 10]. Report No.: 422. Available from: <http://www.senat.fr/rap/r05-422/r05-422.html>

12. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Etat des lieux de la consommation de Benzodiazépines en France [Internet]. 2013 décembre. Available from:  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf)
13. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les antibiotiques sont-ils encore “automatiques” en France? [Internet]. 2011 [cited 2013 Nov 11]. Available from:  
<http://www.who.int/bulletin/volumes/89/1/11-030111/fr/index.html>
14. Sabuncu E, David J, Bernede-Bauduin C, Pepin S, Leroy M, Boelle P-Y, et al. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002-2007. PLoS Med [Internet]. 2009 Jun [cited 2013 Nov 11];6(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2683932/>
15. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 [Internet]. 2014 Nov [cited 2014 Nov 25]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-necessite-d-une-mobilisation-determinee-et-durable-Communique>
16. Antibiotiques : trop de consommation, pas assez de nouvelles molécules [Internet]. Le Monde.fr. 2014 [cited 2014 Dec 1]. Available from:  
[http://www.lemonde.fr/economie/article/2014/11/17/antibiotiques-trop-de-consommation-pas-assez-de-nouvelles-molecules\\_4524692\\_3234.html](http://www.lemonde.fr/economie/article/2014/11/17/antibiotiques-trop-de-consommation-pas-assez-de-nouvelles-molecules_4524692_3234.html)
17. Les Français consomment à nouveau trop d'antibiotiques [Internet]. LeMonde.fr. 2014 [cited 2014 Dec 1]. Available from: [http://www.lemonde.fr/sante/article/2014/11/06/les-francais-consomment-a-nouveau-trop-d-antibiotiques\\_4519529\\_1651302.html](http://www.lemonde.fr/sante/article/2014/11/06/les-francais-consomment-a-nouveau-trop-d-antibiotiques_4519529_1651302.html)
18. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana J-M, Bouget J, Trombert B, et al. Adverse drug effects observed at French admissions departments and emergency services Prospective study of the National Educational Association for Teaching Therapeutics and proposals for preventive measures. Bull Académie Natl Médecine. 2003;187(4):647–666
19. Jonville-Béra AP, Saissi H, Bensouda-Grimaldi L, Beau-Salinas F, Cissoko H, Giraudeau B, et al. Avoidability of adverse drug reactions spontaneously reported to a French regional drug monitoring centre. Drug Saf. 2009;32(5):429–40.
20. IMS Health. L'observance en France : Plus de 9 milliards d'euros d'économies potentielles en une seule année sur 6 pathologies chroniques ! [Internet]. 2014 [cited 2014 Dec 1]. Available from:

<http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.c76283e8bf81e98f53c753c71ad8c22a/?vgnextoid=5150d58bed2a9410VgnVCM10000076192ca2RCRD&vgnnextchannel=5ec1e590cb4dc310VgnVCM100000a48d2ca2RCRD&vgnextfmt=default>

21. Arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-21 du code de la santé publique.

22. Article R163-3 [Internet]. Code de la sécurité sociale. Available from:

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006746697&dateTexte=&categorieLien=cid>

23. Article R5121-50 [Internet]. Code de la santé publique. Available from:

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914787&dateTexte=&categorieLien=cid>

24. Article L5121-12 [Internet]. Code de la santé publique. Available from:

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689900&dateTexte=&categorieLien=cid>

25. Le Saulnier C. Réunion d'information sur les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) [Internet]. 2013 Jan 18 [cited 2014 Apr 22]; Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Available from:

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ed363910bf4ef6ab985f9c141ebac6d6.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ed363910bf4ef6ab985f9c141ebac6d6.pdf)

26. Société Française de Gériatrie et Gérontologie, Société Française de Cardiologie. Prise en charge de la maladie coronaire chez le sujet âgé [Internet]. 2008 août [cited 2014 Mar 16]. Available from: <http://www.sfcario.fr/recommandations/sfc/prise-en-charge-de-la-maladie-coronaire-chez-le-sujet-age/>

27. Prescrire Rédaction. Benfluorex-Mediator: Benfluorex pour quoi faire? Prescrire. 1997;17(179):807-9.

28. Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP). Le Dossier Pharmaceutique : rapport d'activité [Internet]. 2011 mai. Available from:

[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Le\\_dossier\\_pharmaceutique.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Le_dossier_pharmaceutique.pdf)

29. Code de la santé publique - Article L1111-23. Code de la santé publique.

30. Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP). Le Dossier Pharmaceutique : un outil professionnel qui répond aux enjeux sanitaires actuels [Internet]. 2013 Sep. Available from:

[http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/109062/602854/version/1/file/CP\\_DP\\_Un+outil+pro+qui+r%C3%A9pond+aux+enjeux+sanitaires+actuels.pdf](http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/109062/602854/version/1/file/CP_DP_Un+outil+pro+qui+r%C3%A9pond+aux+enjeux+sanitaires+actuels.pdf)

31. Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES). La politique du médicament en France [Internet]. 2013 juin. Available from: <http://www.irdes.fr/EspaceDoc/DossiersBiblios/HistoriquePolitiqueMedicament.pdf>
32. Code de la santé publique - Article L5121-14-3. Code de la santé publique.
33. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'usage rationnel des médicaments [Internet]. Nairobi; 1985 Nov [cited 2014 Mar 6]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js21286fr/>
34. Grangeasse L, Coudert B, Pivot X, Fumoleau P, Depierre A, Chauffert B, et al. Bon usage du médicament dans les tumeurs solides : conformité à l'AMM et niveau de preuve scientifique. *Bull Cancer (Paris)*. 93(10):1047–54.
35. Bensadon A-C, Marie E, Morelle A. Enquête sur le Mediator [Internet]. Inspection Générale des Affaires Sociales; 2011 Jan [cited 2014 Mar 22]. Report No.: RM2011-001P. Available from: [http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese\\_MEDIATOR.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_MEDIATOR.pdf)
36. Jaillon P. Teaching basic and clinical pharmacology to medical students: a 2006 survey in French schools of medicine. *Thérapie*. 2006 Oct;61(5):439–46.
37. Maxwell S, Walley T, BPS Clinical Section Committee. Teaching safe and effective prescribing in UK medical schools: a core curriculum for tomorrow's doctors. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Jun;55(6):496–503.
38. Commissariat général à la stratégie et à la prospective. Les médicaments et leurs usages : comment favoriser une consommation adaptée? [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 Mar 16]. Available from: <http://www.strategie.gouv.fr/sites/strategie.gouv.fr/files/archives/2014-03-04-Medicaments-Usages2.pdf>
39. Pierre-Louis Bras. Rapport sur la gouvernance et l'utilisation des données de santé [Internet]. Inspection générale des affaires sociales; 2013 Sep [cited 2014 Apr 6]. Available from: <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport-donnees-de-sante-2013.pdf>
40. Regis Lassalle. L'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) : organisation, données disponibles et possibilités d'utilisation [Internet]. Séminaire sur les données de l'Assurance maladie; 2012 Sep 5 [cited 2014 Apr 6]; INSERM, CIC P005, Bordeaux. Available from: [http://www.isped.u-bordeaux2.fr/Telechargement/Seminaires/20130206\\_1223\\_EGB\\_seminaire\\_ISPED\\_20120905\\_RLassalle.pdf](http://www.isped.u-bordeaux2.fr/Telechargement/Seminaires/20130206_1223_EGB_seminaire_ISPED_20120905_RLassalle.pdf)
41. Haut Conseil de la Santé Publique. Pour une meilleure utilisation des bases de données nationales pour la santé publique et la recherche [Internet]. 2012 Mar [cited 2013 Oct 13]. Available from: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=258>

42. Taitel M, Jiang J, Rudkin K, Ewing S, Duncan I. The impact of pharmacist face-to-face counseling to improve medication adherence among patients initiating statin therapy. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:323–9.
43. TNS/Afipa. Etude TNS/Afipa « Quelle perception de l'automédication et de l'information sur la santé en France ? » [Internet]. [cited 2014 Apr 6]. Available from: <http://www.afipa.org/1-afipa-automedication/137-nos-actions-et-positions/153-etudes-et-enquetes.aspx>
44. UFC-Que Choisir. Automédication - Une pharmacie sur deux fait une croix sur la transparence -. 2012 Mar 27 [cited 2014 Apr 6]; Available from: <http://www.quechoisir.org/sante-bien-etre/maladie-medecine/medicament/communique-automedication-une-pharmacie-sur-deux-fait-une-croix-sur-la-transparence>
45. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2014 Dec 23]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
46. Dossier médical personnel : un demi-milliard pour rien [Internet]. leparisien.fr. 2014 [cited 2014 Apr 22]. Available from: <http://www.leparisien.fr/societe/dossier-medical-personnel-un-demi-milliard-pour-rien-04-01-2014-3461831.php>
47. Le dossier médical personnel ne décolle pas mais coûte très cher [Internet]. Le Figaro. 2014 [cited 2014 Apr 22]. Available from: <http://www.lefigaro.fr/conjoncture/2014/01/04/20002-20140104ARTFIG00234-le-dossier-medical-personnel-ne-decolle-pas-mais-coute-tres-cher.php>
48. BVA. Sondage BVA - Les français sont prêts pour l'e-santé [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 Apr 22]. Available from: <http://www.dmp.gouv.fr/newsletter/dmp-actu-17/newsletter/documents/barometre.pdf>
49. Arrêté du 11 juillet 2012 relatif à la mise en œuvre du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie [Internet]. JORF n°0171 juillet, 2012. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2012/7/11/AFSS1228994A/jo/texte>
50. Arrêté du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie [Internet]. JORF n°0187 août, 2013. Available from: [http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=CC2805D5A7DFAF79A8E9EAA DF56C45AE.tpdjo04v\\_1?cidTexte=JORFTEXT000027830713&categorieLien=id](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=CC2805D5A7DFAF79A8E9EAA DF56C45AE.tpdjo04v_1?cidTexte=JORFTEXT000027830713&categorieLien=id)
51. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Point d'information : plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines [Internet]. 2012 Sep [cited 2014 Oct 1]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Plan-d-actions-de-l-ANSM-visant-a>

reduire-le-mesusage-des-benzodiazepines-Point-d-information

52. DGS, HAS, ANSM. Communiqué de presse des mesures contre le mésusage des benzodiazépines [Internet]. 2012 Sep [cited 2014 Sep 13]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/des\\_mesures\\_contre\\_le\\_mesusage\\_des\\_benzodiazepines\\_has\\_-\\_dgs\\_-\\_ansm.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/des_mesures_contre_le_mesusage_des_benzodiazepines_has_-_dgs_-_ansm.pdf)
53. Quilici J, Fugon L, Beguin S, Morange PE, Bonnet J-L, Alessi M-C, et al. Effect of motivational mobile phone short message service on aspirin adherence after coronary stenting for acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 20;168(1):568–9.
54. “Médicaments à la maison” : la nouvelle web-série du Leem [Internet]. leem.fr. 2013 [cited 2013 Nov 11]. Available from: <http://leem.org/medicaments-maison-nouvelle-web-serie-du-leem>
55. Bristol-Myers Squibb. La nouvelle application mobile pour “flasher” sa boîte de médicament UPSA [Internet]. bmsfrance.fr. 2012 [cited 2014 Sep 15]. Available from: <http://www.bmsfrance.fr/actualites/communiquésdepresse/Documents/Flash%20Pack%20la%20nouvelle%20application%20mobile%20pour%20«%20Flasher%20».pdf>
56. Biogaran. Automédication : Biogaran lance une nouvelle animation sur sa page Facebook [Internet]. 2013 [cited 2014 Sep 15]. Available from: [http://www.biogaran.fr/assets/uploads/130125-CP-Biogaran\\_Animation-facebook-automedication1.pdf](http://www.biogaran.fr/assets/uploads/130125-CP-Biogaran_Animation-facebook-automedication1.pdf)
57. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Evolutions des consommations d’antibiotiques en France entre 2000 et 2012. 2013 juin.
58. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. 2014 Avril [cited 2014 Dec 4]. Available from: [http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&sqi=2&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fansm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F61981%2F795269%2Fversion%2F2%2Ffile%2FANSM-rapport\\_NACOs-avril%2B2014.pdf&ei=S-99ViuMAYuAywPO3YDACQ&usg=AFQjCNG95rbTDRwdePGKyLRU7BarRiAGsw&bv m=bv.80642063,d.bGQ](http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&sqi=2&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fansm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F61981%2F795269%2Fversion%2F2%2Ffile%2FANSM-rapport_NACOs-avril%2B2014.pdf&ei=S-99ViuMAYuAywPO3YDACQ&usg=AFQjCNG95rbTDRwdePGKyLRU7BarRiAGsw&bv m=bv.80642063,d.bGQ)
59. World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research [Internet]. 2003 [cited 2013 Oct 27]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4876e/>
60. Arrêté du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du Système national d’information interrégimes de l’assurance maladie.
61. Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot J-P, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and

- valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Dec;19(12):1256–62.
62. Becher H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D. Validity and representativeness of the “Disease Analyzer” patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009 Oct;47(10):617–26.
63. Halimi S, Balkau B, Attali C, Detournay B, Amelineau E, Blicke J-F. Therapeutic management of orally treated type 2 diabetic patients, by French general practitioners in 2010: the DIAttitude Study. *Diabetes Metab.* 2012 Mar;38 Suppl 3:S36–46.
64. Balkau B, Bouée S, Avignon A, Vergès B, Chartier I, Amelineau E, et al. Type 2 diabetes treatment intensification in general practice in France in 2008-2009: the DIAttitude Study. *Diabetes Metab.* 2012 Mar;38 Suppl 3:S29–35.
65. Bensouda-Grimaldi L, Rossigno M, Abenhaim L. PGRx : Un programme francocanadien de surveillance et d'évaluation pharmacoépidémiologique des facteurs de risque de maladies rares. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* 2009 May;57:S13.
66. Le recul des ventes de pilules 3e génération se poursuit [Internet]. *lefigaro.fr.* 2013 [cited 2014 Sep 29]. Available from: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/04/29/20449-recul-ventes-pilules-3e-generation-se-poursuit>
67. Dr Philippe Tchong. Les Assises du médicament - Groupe de Travail numéro 2 : “renforcer le système de surveillance des médicaments.”
68. Bernard Bégaud. Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie : 3ème édition. Arme-pharmacovigilance; 1998.
69. Lagnaoui R, Baumevielle M, Bégaud B, Pouyanne P, Maurice G, Depont F, et al. Less use of NSAIDs in long-term than in recent chondroitin sulphate users in osteoarthritis: a pharmacy-based observational study in France. *Thérapie.* 2006 Aug;61(4):341–6.
70. Alperovitch A, Amouyel P, Dartigues J-F, Ducimetière P, Mazoyer B, Ritchie K, et al. Les études épidémiologiques sur le vieillissement en France : de l'étude Paquid à l'étude des Trois Cités. *C R Biol.* 2002 Jun;325(6):665–72.
71. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 2012 Sep 27;345(sep27 4):e6231–e6231.
72. Étude Entred auprès des personnes diabétiques et de leurs médecins : résultats sur l'information et l'éducation des patients [Internet]. *inpes.fr.* 2012 [cited 2014 Oct 11]. Available from: <http://www.inpes.sante.fr/etudes/entred.asp>
73. Robert J, Roudier C, Poutignat N, Fagot Campagna A, Weill A, Rudnichi A, et al. Prise

en charge des personnes diabétiques de type 2 en France en 2007 et tendances par rapport à 2001. Numéro thématique. Les enquêtes Entred : des outils épidémiologiques et d'évaluation pour mieux comprendre et maîtriser le diabète [Internet]. 2009. 455-60 p.

Available from: [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=957](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=957)

74. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Jan;107(1):103–11.

75. Uhart M, Odouard E, Carlier C, Maire P, Ducher M, Bourguignon L. Relation entre consommation de benzodiazépines et chutes en gériatrie : étude multicentrique dans trois établissements gériatriques d'un CHU. *Ann Pharm Fr.* 2012 Jan;70(1):46–52.

76. AFSSAPS. État des lieux de la consommation de benzodiazépines en France [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Oct 13]. Available from:

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf)

77. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Le bon usage des benzodiazépines par les patients [Internet]. [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr). 2014 [cited 2014 Dec 10].

Available from: <http://www.sante.gouv.fr/le-bon-usage-des-benzodiazepines-par-les-patients.html>



## VI ANNEXES

### ANNEXE 1 : REPARTITION ANNUELLE DES SPECIALITES PRESCRIVANT UNE BENZODIAZEPINE A PARTIR DES DONNEES ISSUES DES PRESCRIPTIONS DU SECTEUR LIBERAL (SOURCE : [HTTP://ANSM.SANTE.FR/S-INFORMER/POINTS-D-INFORMATION-POINTS-D-INFORMATION/ETAT-DES-LIEUX-EN-2013-DE-LA-CONSOMMATION-DES-BENZODIAZEPINES-EN-FRANCE-POINT-D-INFORMATION](http://ansm.sante.fr/S-INFORMER/POINTS-D-INFORMATION-POINTS-D-INFORMATION/ETAT-DES-LIEUX-EN-2013-DE-LA-CONSOMMATION-DES-BENZODIAZEPINES-EN-FRANCE-POINT-D-INFORMATION))

	Anxiolytiques	Hypnotiques	Clonazépam	Tétrazépam
<b>2007</b>				
- MG	89.2 (164 911)	91.6 (122 163)	83.4 (16 751)	93.8 (42 422)
- Psychiatrie	7.8 (14 323)	6.0 (7 942)	7.0 (1 400)	0.4 (196)
- Neurologie	0.3 (614)	0.2 (270)	2.0 (395)	0.1 (58)
- Rhumatologie	0.2 (428)	0.2 (265)	3.4 (681)	3.0 (1 368)
<b>2008</b>				
- MG	88.9 (162 529)	91.2 (121 890)	84.3 (16 829)	93.8 (43 165)
- Psychiatrie	8.1 (14 845)	6.4 (8 490)	6.6 (1 311)	0.4 (175)
- Neurologie	0.3 (542)	0.2 (252)	1.8 (350)	0.2 (81)
- Rhumatologie	0.2 (412)	0.2 (262)	3.2 (646)	3.0 (1 362)
<b>2009</b>				
- MG	89.0 (164 837)	91.3 (123 837)	85.0 (17 407)	93.9 (44 746)
- Psychiatrie	8.1 (15 047)	6.3 (8 527)	6.3 (1 283)	0.4 (172)
- Neurologie	0.3 (541)	0.2 (251)	1.8 (359)	0.1 (69)
- Rhumatologie	0.2 (400)	0.2 (259)	2.9 (596)	2.9 (1 390)
<b>2010</b>				
- MG	88.9 (168 058)	91.0 (126 143)	84.5 (18 340)	94.2 (46 995)
- Psychiatrie	8.3 (15 723)	6.5 (8 988)	7.1 (1 539)	0.3 (161)
- Neurologie	0.3 (495)	0.2 (229)	1.6 (339)	0.1 (66)
- Rhumatologie	0.2 (402)	0.2 (304)	2.7 (595)	2.6 (1 315)
<b>2011</b>				
- MG	88.7 (166 106)	90.8 (127 702)	85.7 (16 499)	94.5 (43 999)
- Psychiatrie	8.4 (15 701)	6.8 (9 489)	6.4 (1 235)	0.4 (163)
- Neurologie	0.3 (553)	0.2 (208)	1.5 (279)	0.1 (55)
- Rhumatologie	0.2 (388)	0.2 (308)	2.5 (473)	2.4 (1 112)
<b>2012</b>				
- MG	88.6 (165 841)	90.5 (132 548)	82.1 (4 566)	-
- Psychiatrie	8.6 (16 087)	7.2 (10 519)	4.6 (256)	-
- Neurologie	0.3 (608)	0.2 (230)	8.3 (460)	-
- Rhumatologie	0.2 (375)	0.2 (323)	1.0 (57)	-

\* Les résultats sont exprimés en prescriptions comptabilisées au cours d'une année, une prescription pouvant contenir une ou plusieurs benzodiazépines en fonction de l'indication.

## ANNEXE 2 : EVOLUTION DES MODALITES DE L'EXPOSITION A UN TRAITEMENT PAR BENZODIAZEPINE POUR LES UTILISATEURS REGULIERS

(SOURCE : [HTTP://ANSM.SANTE.FR/S-INFORMER/POINTS-D-INFORMATION-POINTS-D-INFORMATION/ETAT-DES-LIEUX-EN-2013-DE-LA-CONSOMMATION-DES-BENZODIAZEPINES-EN-FRANCE-POINT-D-INFORMATION](http://ansm.sante.fr/S-INFORMER/POINTS-D-INFORMATION-POINTS-D-INFORMATION/ETAT-DES-LIEUX-EN-2013-DE-LA-CONSOMMATION-DES-BENZODIAZEPINES-EN-FRANCE-POINT-D-INFORMATION))

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Anxiolytiques, n</b>	<b>32 857</b>	<b>32 938</b>	<b>33 646</b>	<b>34 552</b>	<b>34 373</b>	<b>35 266</b>
Temps d'exposition médian (IQR), mois*	4.5 (4.4-4.6)	4.3 (4.1-4.4)	4.5 (4.3-4.6)	4.3 (4.2-4.4)	4.3 (4.2-4.4)	4.4 (4.3-4.6)
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	59.0	58.0	59.1	58.2	58.4	58.7
Utilisateurs de doses hors AMM, % (n)	5.2 (1 695)	5.3 (1 746)	5.3 (1 788)	5.5 (1 907)	5.3 (1 831)	5.3 (1 868)
<b>Hypnotiques, n</b>	<b>17 798</b>	<b>17 799</b>	<b>18 108</b>	<b>18 628</b>	<b>19 471</b>	<b>19 944</b>
Temps d'exposition médian (IQR), mois*	3.9 (3.7-4.0)	3.7 (3.6-3.8)	3.9 (3.7-4.0)	3.7 (3.6-3.8)	3.8 (3.7-3.9)	4.0 (3.9-4.1)
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	55.8	54.5	55.7	54.7	55.8	56.9
Utilisateurs de doses hors AMM, % (n)	34.7 (6 169)	34.5 (6 147)	40.2 (7 284)	34.9 (6 504)	34.4 (6 697)	34.6 (6 900)
<b>Clonazépam, n</b>	<b>3 965</b>	<b>3 917</b>	<b>4 014</b>	<b>4 209</b>	<b>3 771</b>	<b>1 208</b>
Temps d'exposition médian (IQR), mois *	2.40 (2.23-2.53)	2.53 (2.37-2.73)	2.69 (2.50-2.83)	2.63 (2.50-2.79)	2.76 (2.53-2.92)	1.91 (1.77-2.03)
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	42.2	44.1	46.0	46.0	47.1	33.5
Utilisateurs de doses hors AMM, % (n)	18.2 (722)	17.5 (687)	14.4 (576)	14.4 (604)	14.1 (530)	14.8 (179)
<b>Tétrazépam, n</b>	<b>5 747</b>	<b>5 689</b>	<b>6 010</b>	<b>6 259</b>	<b>5 901</b>	<b>-</b>
Temps d'exposition médian (IQR), mois *	1.28 (1.22-1.35)	1.25 (1.22-1.31)	1.31 (1.25-1.35)	1.35 (1.31-1.38)	1.18 (1.15-1.25)	-
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	22.7	22.0	23.5	22.7	19.5	-
Utilisateurs de doses hors AMM, % (n)	19.2 (1 102)	18.9 (1 076)	18.5 (1 110)	19.3 (1 207)	19.3 (1 140)	-

\* Sujets avec au moins 2 délivrances dans un délai maximal de 42 jours (hypnotiques et tétrazépam) ou 64 jours (anxiolytiques et clonazépam), avec ou sans interruption de traitement dans l'année.

IQR : intervalle interquartile

AMM : autorisation de mise sur le marché

## **Evaluating the appropriate drug use:**

*Definitions, impact and methods in pharmaco-epidemiology*

Recent healthcare controversies such as the “Mediator affair” and the concerns regarding third- and fourth-generation oral contraceptives have placed the appropriate use of medicines at the center of French healthcare issues. Despite the implementation of measures promoting appropriate drug use in recent years, certain barriers to optimal drug use remain. Recently, action plans have been established by each type of healthcare stakeholder with the goal of promoting the rational use of drugs. Such plans encompass new tools designed for healthcare professionals, keeping up-to-date databases, informational campaigns, and the use of innovative technology. Within the current regulatory framework, studies evaluating the appropriate use of drugs are increasingly important and required by and for health authorities and pharmaceutical companies. Based on their methodology, these studies enable the qualitative and quantitative evaluation of the patient population treated by a drug or a drug class and/or their conditions of use as well as the identification of parameters leading to inappropriate drug use. These studies may include multiple data sources, none of which are completely exhaustive. In France, administrative healthcare claims databases are the most frequently employed, although they are not specifically designed for research purposes. Linking all available data sources regarding medicinal product use in France, including private databases and existing cohorts, would enable the optimization of this type of study. However, this type of measure is confronted with important legal constraints.

## RESUME

---

Les récents scandales sanitaires tels que « l'affaire Mediator<sup>®</sup> » ou les contraceptifs oraux de dernière génération ont placé le bon usage du médicament au cœur des problématiques de santé françaises. Malgré des dispositifs de promotion de bon usage déjà mis en place depuis quelques années, des obstacles subsistent encore quant à l'utilisation optimale des médicaments. Récemment, des plans d'actions provenant de tous les acteurs de santé visent à promouvoir une utilisation rationalisée des médicaments, que ce soit à travers des outils destinés aux professionnels de santé, des banques de données actualisées, des campagnes de communication, ou l'utilisation de nouvelles technologies. Encadrées par la réglementation en vigueur, les études d'évaluation de bon usage du médicament deviennent de plus en plus nécessaires et requises pour les agences sanitaires et les laboratoires pharmaceutiques. En fonction de leur méthodologie, elles permettent ainsi de décrire qualitativement ou quantitativement, la population des utilisateurs d'un médicament ou d'une classe thérapeutique et/ou les conditions d'utilisation de ce médicament et d'identifier ainsi un paramètre à l'origine d'un mésusage. Ces études peuvent avoir plusieurs sources de données. Bien que non conçues à des fins de recherche, les bases de données médico-administratives sont de plus en plus utilisées en France pour l'étude de l'utilisation des médicaments. Le croisement de toutes les données disponibles en France sur les médicaments incluant les bases privées et les cohortes existantes permettraient d'optimiser ce type d'étude, cet aspect se heurte néanmoins aux contraintes juridiques.

## DISCIPLINE

---

Pharmacie – Pharmaco-épidémiologie

## MOTS CLES

---

Bon usage du médicament – Etude d'utilisation – Méthodes - pharmaco-épidémiologie

## INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

---

UFR Sciences Pharmaceutiques  
Université Bordeaux Segalen  
146 rue Léo Saignat  
33076 Bordeaux