

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2015

Thèse N°2015-157

**VECU DE « L’AFFAIRE MEDIATOR® » PAR LE MEDECIN GENERALISTE ET
CONSEQUENCES SUR SA PRATIQUE DE PRESCRIPTION ET SUR SA RELATION AU
SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE.**

Étude qualitative auprès de médecins généralistes picards.

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
GENERALE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 5 NOVEMBRE 2015

PAR

PERRAULT CLEMENT

Président du jury : Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

Membres du jury : Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK
Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU
Madame le Docteur Catherine SZYMANSKI

Directeur de thèse : Madame le Docteur Marie-Claude LELEUX

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2015

Thèse N°2015-157

**VECU DE « L’AFFAIRE MEDIATOR® » PAR LE MEDECIN GENERALISTE ET
CONSEQUENCES SUR SA PRATIQUE DE PRESCRIPTION ET SUR SA RELATION AU
SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE.**

Étude qualitative auprès de médecins généralistes picards.

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
GENERALE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 5 NOVEMBRE 2015

PAR

PERRAULT CLEMENT

Président du jury : Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

Membres du jury : Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK
Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU
Madame le Docteur Catherine SZYMANSKI

Directeur de thèse : Madame le Dr Marie-Claude LELEUX

A Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Cardiologie)

Chef du service de Cardiologie

Chef du Pôle « Cœur – Thorax - Vaisseaux »

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Pharmacologie Fondamentale Clinique)

Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance d'AMIENS

Responsable du service de pharmacologie clinique

Pôle Biologie, Pharmacie et Santé des populations

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous avez accepté de vous intéresser à ce travail et de faire partie du jury.

Soyez assuré de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Nutrition)

Chef du service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

Vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie du jury.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de ma considération.

A Madame le Docteur Catherine SZYMANSKI
Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
(Cardiologie)

Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Trouvez ici l'expression de ma plus haute estime.

A Madame le Docteur Marie-Claude LELEUX

Médecin généraliste à Moreuil

Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse.

Vous avez su me conseiller et me soutenir dans l'élaboration de cette thèse.

Merci pour votre grande disponibilité et votre implication.

Vos qualités pédagogiques ont été riches d'enseignement.

A Adam, ma plus belle réussite en ce monde, te voir grandir et découvrir la vie continue de m'émerveiller chaque jour.

A Mathilde, merci pour ta courageuse patience, ta persistance malgré mes humeurs, et ton amour permanent. Je ne peux te dire à quel point je suis chanceux de t'avoir rencontrée, ni à quel point tu me rends heureux.

A mes parents, pour leur amour inconditionnel, pour leur patience infinie durant ces longues années d'études, pour leur soutien indéfectible jusque dans les derniers moments de cette thèse. Vous êtes l'exemple sur lequel je base ma propre vie de père et je vous aime.

A Salah-Eddine, pour ton amitié rare et sincère, nos voyages et discussions interminables sur les routes picardes, pour ta présence dans les moments les plus « sombres » de cette thèse. Nous savons tous les deux que sans toi, elle n'existerait pas.

A mes grands-parents, qui ont attendu si longtemps cette thèse qu'ils ne pourront y assister. J'en suis profondément désolé et je pense fort à vous quatre.

A mes amis, sans qui la vie serait bien moins gaie, Alex, Alice, et leurs enfants, Marie, Nico, et leurs futurs enfants.

ABREVIATIONS

AFFSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu.

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie.

CNPV : Commission Nationale de Pharmacovigilance.

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance.

CSP : Code de Santé Publique.

CSS : Code de la Sécurité Sociale.

CTPV : Comité Technique de Pharmacovigilance.

DEV : Direction de l'Evaluation du Médicament.

ETT : Echocardiographie Trans Thoracique.

FMC : Formation Médicale Continue.

HAS : Haute Autorité de Santé.

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire.

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales.

ISDB: International Society of Drug Bulletins.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ONIAM : Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux.

PMO : Prescription Médicale Obligatoire.

PV : Pharmacovigilance.

RCP : Résumé des Caractéristiques Produit.

URCAM : Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS

I. INTRODUCTION	19
II. RAPPEL DE L'HISTORIQUE DU BENFLUOREX	21
2.1. Positionnement du laboratoire Servier® d'après le rapport de l'IGAS	21
2.2. Les défaillances du système de Pharmacovigilance selon l'IGAS	23
2.3. La prescription hors AMM	28
2.4. Situations de conflits d'intérêts et pressions exercées par le laboratoire	30
2.5. Position du Laboratoire Servier®	31
III. METHODE	33
3.1. Objectifs	33
3.2. Méthodologie	33
3.3. Constitution de l'échantillon	34
3.4. Population étudiée	34
3.5. Réalisation du script d'entretien	35
3.6. Collecte de l'information	35
3.7. Exploitation des données	35
IV. RESULTATS	37
4.1. Le vécu de l'affaire du Médiateur® par les médecins généralistes	37
4.2. Le médecin et la prescription hors AMM du Médiateur®	40
4.3. La prescription hors AMM aujourd'hui pour le médecin généraliste	43
4.3.1. Tendances actuelles de la prescription hors AMM	43
4.3.2. Les déterminants de la prescription hors AMM	43
4.3.3. Les conditions de la prescription hors AMM	44
4.3.4. Conséquences possibles de la prescription hors AMM pour le médecin	45
4.3.5. Le rôle de la sécurité sociale dans la prescription hors AMM	45
4.3.6. L'influence des visiteurs médicaux sur la prescription hors AMM	46
4.3.7. Le rôle de la délivrance des AMM dans la prescription hors AMM	47
4.4. Le médecin et la prescription médicamenteuse en général	49
4.4.1. Conséquences de l'affaire sur la relation des médecins aux médicaments	49

4.4.2. Les difficultés de la prescription médicamenteuse aujourd’hui	50
4.4.3. La relation du médecin aux nouveaux médicaments	51
4.5. Le système de pharmacovigilance et la notification des effets indésirables	52
4.5.1. La pharmacovigilance dans l’affaire du Médiator® et ses conséquences	52
4.5.2. Le système de pharmacovigilance aujourd’hui	52
4.6. Comment éviter un nouveau scandale comme celui du Médiator®	54
4.6.1. Un nouveau scandale comme celui du Médiator® serait possible	54
4.6.2. Pistes d'amélioration pour éviter un nouveau scandale comme le Médiator®	55
V. CRITIQUES DE LA METHODE	58
5.1. Biais internes	58
5.2. Biais externes	58
5.3. Biais d’investigation	58
5.4. Biais d’interprétation	58
VI. DISCUSSION DES RESULTATS	59
6.1. Le vécu de l’affaire du Médiator® par les médecins généralistes	59
6.2. Le médecin et la prescription hors AMM	61
6.3. Le médecin et la prescription médicamenteuse en général	64
6.4. Les influences possibles sur la prescription	65
6.4.1. La pression de prescription des patients	65
6.4.2. L’influence des laboratoires et de la visite médicale	66
6.4.3. Les leaders d’opinion	67
6.4.4. Le rôle des autorités sanitaires	68
6.5. Le système de pharmacovigilance et la notification en médecine générale	72
6.5.1. L’importance des notifications spontanées et leurs limites	72
6.5.2. La sous-notification	73
6.5.3. Les demandes d’amélioration du système	74
6.6. Les pistes d’amélioration pour éviter une nouvelle affaire Médiator®	75
V. CONCLUSION	77
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	

I. INTRODUCTION

En France, la première décennie du 21^{ème} siècle s'est achevée, du point de vue sanitaire, sur le scandale du Médiator® (Benfluorex). Cette affaire a marqué les esprits par ses conséquences sanitaires, notamment le nombre de morts, estimés pour la France seule entre 500 et 1300 [1,2]. Quant au nombre de victimes, l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux (ONIAM) a reçu à lui seul près de 8800 demandes d'indemnisation [3], auxquels se rajouteront les cas étudiés par les différents procès, de Nanterre et de Paris.

Ce scandale a également mis en lumière plusieurs problèmes dans le circuit du médicament :

- Un manque cruel de transparence de la part du laboratoire quant aux informations fournies sur son produit, avec une volonté délibérée de masquer ses propriétés pharmacologiques.
- Une réévaluation inadaptée du rapport bénéfice/risque du benfluorex par les Commissions d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) malgré plusieurs changements de son AMM.
- Une remise en question de la gestion des alertes par le système de pharmacovigilance (PV).
- De potentielles situations de conflits d'intérêts entre les autorités sanitaires et l'industrie pharmaceutique, dont les conséquences exactes seront évaluées lors du procès de Paris.
- Une prescription hors AMM importante de la part des médecins.

En France, 80 à 90% des consultations débouchent sur une prescription médicamenteuse [4]. 145 millions de boîtes de Médiator® auraient été vendues pendant les 33 années de commercialisation du produit d'après le Figaro [5]. La Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) estimait ce nombre à 125 millions en 2007 [6]. L'étude de l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) de Bourgogne de 1998 [7] rapportait que la prescription du benfluorex se faisait à 92% par les médecins généralistes. Leur permettre d'exprimer leur ressenti par rapport à l'affaire semblait donc particulièrement intéressant pour évaluer ses conséquences dans leur pratique, notamment de prescription.

Les dysfonctionnements des autorités sanitaires dans le système de PV pendant l'affaire du Médiator® ne peuvent occulter le rôle essentiel de la notification spontanée par les professionnels de santé (donc par les médecins) dans ce système pour en assurer le bon fonctionnement. Il paraissait donc important de s'intéresser à la façon dont les médecins généralistes percevaient aujourd'hui le système de PV, et y participaient.

Avant l'étude, il paraissait nécessaire de rappeler l'historique du benfluorex, au travers notamment du rapport de 2011 de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) [8].

II. RAPPEL DE L'HISTORIQUE DU BENFLUOREX

2.1. Le positionnement du laboratoire Servier® d'après le rapport de l'IGAS [8].

A partir de la fin des années 1950 l'industrie pharmaceutique cherchait, à partir de l'amphétamine, à mettre au point des substances qui conserveraient son pouvoir anorexigène sans ses graves effets secondaires. Le groupe de recherche des laboratoires Servier® va inventer et tester plusieurs molécules, qui présentaient, selon eux, l'intérêt d'être anorexigènes.

a) Un positionnement commercial en décalage avec la réalité pharmacologique.

Dans un recueil scientifique paru en 1970, les chercheurs du groupe Servier® exprimaient leur conviction : cet ensemble de dérivés de l'amphétamine représentait une classe pharmacologique distincte de l'amphétamine et de ses dérivés. Dans ce recueil, un article entièrement consacré au benfluorex le présentait comme une molécule ayant des propriétés sur le métabolisme des lipides et des glucides, mais aussi comme un anorexigène suffisamment puissant pour que les études sur les rats soient arrêtées précocement du fait d'une perte de poids trop importante.

Commercialisant depuis 1963 un anorexigène (la fenfluramine, sous le nom de Pondéral®), les laboratoires Servier® vont mettre en avant cette « spécificité » d'une action du benfluorex sur le métabolisme des lipides et des glucides par rapport au groupe des dérivés fenfluraminiques. Au moment où le benfluorex a été mis sur le marché (1976), la préoccupation des laboratoires Servier® était donc de présenter ce médicament comme ce qu'il était peut-être (un adjuvant au traitement des hyperlipidémies et du diabète de type 2), et non comme ce qu'il était à coup sûr (un puissant anorexigène).

b) Parenté pharmacologique du benfluorex avec les anorexigènes fenfluraminiques.

C'est pourquoi le laboratoire va tenter d'effacer le nom même de la substance, dont le suffixe « -orex » est le segment-clé retenu par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour désigner les agents anorexigènes, arguant que le benfluorex aurait une activité anorexigène « en réalité très faible et accessoire par rapport aux propriétés métaboliques de ce produit ». En fait, le benfluorex comme la fenfluramine dérivent de la norfenfluramine, qui est leur métabolite actif commun. Par ailleurs les doses préconisées pour les fenfluramines et pour le benfluorex correspondent en réalité aux doses nécessaires pour atteindre une même concentration plasmatique de norfenfluramine. Celle-ci va devenir un élément gênant lorsqu'il sera établi, en

1995, qu'elle est une molécule dangereuse, conduisant à la suspension de l'AMM des fenfluraminiques en 1997.

c) La connaissance du laboratoire des effets potentiels du benfluorex.

Lors du retrait des fenfluramines du marché en 1997, le laboratoire Servier® connaissait :

- La parenté pharmacologique du benfluorex avec les fenfluramines, ainsi que ses propriétés anorexigènes.
- Les hypertensions artérielles pulmonaires chez l'animal provoquées expérimentalement par la fenfluramine depuis la fin des années 60.
- Les résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique IPPHS qui concluaient à l'existence d'un risque d'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) lié à l'usage des anorexigènes en général et des fenfluramines en particulier.

Ces éléments ne seront jamais rapportés par le laboratoire aux Commissions d'AMM, aux Comités Techniques de Pharmacovigilance (CTPV), aux CNPV, ni aux Commissions de la Transparence.

Le fait que le benfluorex n'était qu'un précurseur, une molécule n'ayant en elle-même aucune activité pharmacologique, les laboratoires Servier® ont cherché, après l'avoir reconnu, à le faire oublier en retirant une phrase évoquant cette caractéristique d'un document communiqué à l'Agence Française de Sécurité Sanitaires des Produits de Santé (AFSSAPS) en 1999.

d) Le benfluorex en dehors de France.

- Le 24 février 1978, l'autorité sanitaire Belge notifiait son refus d'autoriser la commercialisation du Médiator® sur ce territoire au motif que « L'action hypotriglycéridémiant et hypocholestérolémiant invoquée n'était pas suffisamment étayée, l'effet anorexigène de la molécule pouvant, à lui seul expliquer certainement beaucoup de résultats soi-disant favorables obtenus ». Cette décision ne fut, semble-t-il, pas contestée et aucune nouvelle demande d'autorisation ne devait plus être déposée en Belgique.

- En Suisse, en 1997, alors que les spécialités admettant pour principes actifs la fenfluramine ou la dex-fenfluramine faisaient l'objet d'une alerte et d'un retrait mondial, l'autorité suisse de contrôle des médicaments était conduite à interroger le laboratoire sur les implications de la parenté chimique du benfluorex avec la fenfluramine ou la dex-fenfluramine. Aucune

investigation supplémentaire ne fut conduite, le laboratoire ayant pris la décision de suspendre la commercialisation du benfluorex en Suisse dès 1998.

- En Espagne en 2003, la commercialisation du benfluorex est suspendue par le laboratoire qui ne sollicite pas le renouvellement de l'autorisation administrative, alors qu'est publié dans ce pays un cas de valvulopathie associé à la prise de benfluorex dans une revue de cardiologie espagnole.

- En 2004, en Italie, la commercialisation du Médiator® est suspendue par le laboratoire qui ne sollicite pas le renouvellement de l'autorisation administrative. L'Italie avait été initiatrice de nombreuses réunions du groupe européen de pharmacovigilance à partir de septembre 1998.

2.2. Les défaillances du système de Pharmacovigilance selon le rapport de l'IGAS [8].

a) Les Commissions d'AMM : succession des modifications et des études du laboratoire.

1973 : Le laboratoire dépose une demande d'AMM pour le benfluorex. Des études complémentaires métaboliques et de tolérance biologique lui sont demandées.

1974 : La Commission d'AMM accorde l'AMM du Médiator® pour les trois indications thérapeutiques sollicitées (troubles métaboliques glucido-lipidiques athérogènes, troubles du métabolisme des lipides et troubles du métabolisme des glucides).

1976 : La commercialisation du produit débute.

1979 : La monographie est rectifiée à 2 indications : Hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées ou associées, en complément du régime ; Adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale. L'efficacité sur la prévention des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée.

1985 : Le benfluorex entre dans le processus de validation des médicaments ayant obtenu leur AMM avant 1975 et qui durera jusqu'en 1997. Le laboratoire dépose alors un dossier incomplet, où manque notamment le schéma de synthèse des produits actifs. Un complément de dossier est donc demandé en 1986.

1987 : La Commission d'AMM restreint la monographie : le benfluorex est désormais un « adjuvant » du régime adapté dans les seules hypertriglycéridémies. L'indication comme adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale n'est pas maintenue. Ces restrictions ne seront pas appliquées pendant 10 ans. En effet la firme estime qu'elles représentent une erreur et demande le passage de l'indication rejetée pour le diabète

dans la 8^{ème} tranche d'évaluation, qui concerne l'endocrinologie, prévue en 1989, et demande que cette indication soit maintenue en attendant, précisant qu'elle a des études en cours.

1989 : La commission d'AMM renouvelle donc les 2 indications en attendant la validation dans la tranche endocrinologie.

1990 à 1995 : Le laboratoire dépose son dossier pour validation en 1990, qui sera jugé en 1991 insuffisant du point de vue toxicologique et pharmacologique, ce qui conduit à des travaux complémentaires de la firme qui produit de nouveaux rapports en 1992 et 1995.

1995 : La Commission d'AMM estime les études apportées insuffisantes. Devant un bénéfice jugé insuffisant elle émet un avis défavorable pour l'indication « adjuvant au régime du diabète » (8 ans après la décision de 1987). La même année une réunion de concertation a lieu entre l'Agence du médicament et le laboratoire qui y présente le protocole de son étude dite Del Prato et qui indique que « bien qu'apparenté aux amphétamines, le benfluorex n'a jamais été associé à la survenue d'HTAP ». L'Agence va alors refuser la modification de l'AMM sans pour autant modifier l'AMM initiale. L'indication « adjuvant au régime du diabète » perdure.

1997 : Lors du renouvellement d'AMM, en avril, la Direction de l'Evaluation des Médicaments (DEV) confirme et notifie à la firme la décision de 1995 : le maintien comme « adjuvant dans le régime adapté aux hypertriglycériidémies, le retrait comme « adjuvant au régime diabétique ». En juin, étrangement et sans nouvelle consultation de la Commission d'AMM, la DEV répond à une lettre du laboratoire et maintient l'AMM dans les 2 précédentes indications.

1998 : Le laboratoire dépose son étude clinique de phase III du Pr Del Prato de Padoue, qui mesure l'efficacité et la sécurité du benfluorex par rapport à un placebo et à la metformine. Cette étude conduit le laboratoire à demander la modification de l'indication, d'adjuvant à traitement associé au régime du diabète de type 2. La Commission d'AMM, malgré des réserves sur la méthodologie de l'étude fournie et l'avis d'experts recommandant des examens complémentaires sur la potentielle production par le benfluorex de dérivés fenfluraminiques, va donner un avis favorable à la demande de la firme. Elle supprime en revanche l'indication comme « adjuvant au régime dans les hypertriglycériidémies » dont elle conteste la validité, mais sursoit à cette suppression en attendant de nouvelles études du laboratoire.

1999 : En juillet la Commission d'AMM prononce un 2^{ème} sursis à statuer dans l'attente de conclusions sur la qualité de l'essai fourni par la firme et de l'évaluation des données de pharmacovigilance. En décembre, elle donne un avis défavorable aux 2 indications de la molécule. Elle transmet cette information au laboratoire 5 mois plus tard et lui laisse la possibilité d'un recours gracieux sur une indication minimale dans le diabète.

2000 : Recours gracieux du laboratoire qui présente de nouvelles études. Celles-ci sont critiquées par les experts consultés par l'Agence du Médicament sur le plan méthodologique

et parce qu'elles ne permettent pas de conclure à une non infériorité du benfluorex sur la metformine. La Commission d'AMM n'étend alors pas l'indication comme médicament antidiabétique, mais garde l'indication comme adjuvant au régime antidiabétique devant la promesse de la firme d'un nouveau protocole d'étude pour 2001, lequel sera récusé plus tard.

2001 : La Commission d'AMM maintient au Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) les 2 indications : adjuvant du régime adapté chez les hypertriglycémies et adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale, sans aucune nouvelle étude.

2007 : La Commission d'AMM, propose le rajout dans la notice du médicament de l'existence d'effets indésirables neuropsychiatriques, le retrait de l'indication "adjuvant au régime en cas d'hypertriglycémie" en l'absence d'efficacité prouvée, le maintien de l'indication "adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale" mais en émettant un doute sur l'efficacité, ce qui motive la demande d'une enquête sur l'efficacité aux laboratoires Servier® (étude REGULATE) avant de statuer.

L'AMM n'évoluera plus jusqu'à la suspension de la mise sur le marché du Médiator® en 2009 et son retrait définitif en 2010.

b) Les cas rapportés d'effets secondaires.

1995 : 10 notifications spontanées concernent des HTAP d'allure primitive, pour toutes le benfluorex est associé avec des anorexigènes. Le CTPV prend note qu'il n'existe aucun cas d'HTAP d'allure primitive résultant d'une monothérapie au Médiator® et souhaite que l'enquête reste ouverte.

Les différentes CNPV reconnaissent le risque d'HTAP associé à l'usage des anorexigènes dérivés de l'amphétamine et vont proposer notamment des restrictions de leurs indications et leur interdiction dans les préparations magistrales pour éviter un report de prescription. Le benfluorex, classé comme anorexigène dans la liste des préparations magistrales y est donc interdit mais son AMM comme spécialité pharmaceutique va échapper à la DEV et à la Direction Générale de la Santé, ce qui permet la poursuite de sa commercialisation. Une enquête officieuse du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Besançon est initiée dès juillet 1995, qui rappelle la même année la parenté de structure du benfluorex et des anorexigènes dérivés de l'amphétamine.

1998 : 2 cas d'HTAP pour lesquels il existe un traitement anorexigène associé.

Le CRPV de Besançon rappelle au CTPV :

- le retrait de la molécule des préparations magistrales et son maintien comme spécialité pharmaceutique non classée dans les anorexigènes.

- les concentrations sanguines de norfenfluramine identiques pour la fenfluramine et le benfluorex, avec une biotransformation et une excrétion urinaire différentes.
- la prise en charge par le groupe de travail de PV de l'agence européenne de ces différentes questions suite à des demandes répétées de la part de l'agence italienne du médicament.

Le rapport de l'IGAS s'étonne que la parenté structurelle entre le benfluorex et les anorexigènes amphétaminiques n'ait plus été abordée explicitement dans les différentes commissions de PV de 1999 à 2007 et que 18 passages en CTPV n'aient abouti qu'à 2 passages en CNPV entre 1995 et 2005. Il l'explique pourtant par :

- un enlisement des communications entre le groupe européen de PV et l'Agence du médicament française, qui n'a notamment pas fourni au CTPV le rapport italien de 1999 qui évoquait la toxicité potentielle du benfluorex et la nécessité de surveillance de sa cardiotoxicité, et n'a pas fourni à l'Agence européenne le cas de valvulopathie français de 1999.
- les promesses successives de nouvelles études par le laboratoire Servier®, qui n'a pas expliqué au CTPV ni à la CNPV le retrait du benfluorex en Espagne en 2003 comme faisant suite à l'information du cas de valvulopathie cardiaque.

1999 : En février, un cas de valvulopathie aortique est notifié au CRPV de Marseille qui l'inclut dans la base nationale. Un cas d'HTAP est notifié en juin 1999 au CRPV de Saint Antoine. Le cas d'HTAP est préparé par l'unité de PV de l'Agence du médicament pour la CNPV de juillet, pas le cas de valvulopathie, pourtant préparé pour la commission d'AMM du même mois.

2002 : le CRPV de Toulouse rapporte au CTPV un cas de valvulopathie.

2003 : En octobre l'agence du médicament espagnole informe l'Agence européenne d'un cas de valvulopathie cardiaque. Le CTPV de novembre comprend une revue de la littérature dans laquelle est cité l'article de la revue espagnole de cardiologie.

2005 : Les CTPV rappellent plusieurs notifications d'effets indésirables pouvant évoquer un effet de type amphétaminique et un cas d'hypertension artérielle pulmonaire d'évolution fatale signalé par le CRPV de Montpellier. Une actualisation relative aux effets neuropsychiatriques du benfluorex est décidée ainsi que l'extension de l'enquête aux HTAP. Le CRPV de Besançon en charge de l'enquête va éliminer les HTAP post-emboliques et post-capillaires, et conserver 10 cas d'HTAP idiopathique parmi lesquels il exclura les cas associés aux anorexigènes et les antécédents d'embolie pulmonaire et de valvulopathie. Le CRPV trouve une incidence de 2 cas, soit 1 cas notifié pour 22 757 675 mois de traitement. Compte tenu de l'incidence des HTAP idiopathiques (1 à 2 de cas par million et par an), ce nombre de cas ne constituait pas un signal significatif de toxicité du Médiator®.

La même année la CNPV se réunit alors que n'ont pas été préparés pour elle :

- la valvulopathie aortique de 1999 ;

- la valvulopathie aortique de 2002 ;
- la valvulopathie de la revue espagnole de cardiologie de 2003 ;

Elle demande néanmoins la réévaluation du rapport bénéfice/risque du Médiator®.

2006 : Un cas de valvulopathie est déclaré au Centre Hospitalier de Toulouse.

2007 : Les cas de valvulopathie ne sont pas récapitulés par l'unité de PV de l'AFSSAPS pour la CNPV, qui note cependant celui de 2006 et repositionne le dossier benfluorex dans son ensemble, reprenant les données pharmacologiques, les effets de type centraux, les cas évocateurs d'un problème similaire à celui des anorexigènes fenfluraminiques et rappelle la non-demande de renouvellement en Espagne et en Italie. Elle va à nouveau demander la réévaluation du rapport bénéfice-risque du benfluorex. Elle dépassera même ses prérogatives « en allant jusqu'à porter des jugements sur l'efficacité clinique du benfluorex, certains membres allant jusqu'à se prononcer sur un bénéfice/risque défavorable ». En outre, le président de la CNPV va aller lui-même présenter ces conclusions devant la commission d'AMM. Comme décrit précédemment cette dernière se positionnera différemment. Les rapporteurs de l'IGAS estiment alors que « les membres de la CNPV n'ont pas été écoutés ».

2008 : Un cas de valvulopathie est présenté au CTPV par le CRPV de Brest.

2009 : Sont notifiés au CTPV :

- 28 cas d'HTAP dont 13 où le benfluorex est associé à un anorexigène, sur les 15 cas restants les critères d'imputabilité vont permettre de retenir 4 cas.
- 30 cas relevés de 1998 à 2009 qui conduisent le CTPV à proposer une étude rétrospective cas/témoins au groupe de pharmacoépidémiologie, qui confirmera cette étude dans les régions de Brest et d'Amiens.

A la CNPV de juillet le CRPV de Besançon précise que l'étude brestoise sera disponible pour la fin du mois et le laboratoire Servier® rappelle son étude REGULATE en cours.

A la CNPV de septembre sont présentés les résultats de l'étude brestoise qui « confortent donc le signal de risque de valvulopathie associée au benfluorex ». Les résultats préliminaires de l'étude REGULATE montrent des anomalies valvulaires fonctionnelles et morphologiques significatives. La CNPV conclut à un profil de tolérance inacceptable du produit dans les conditions de l'AMM et transmet les données pour la Commission d'AMM. Le laboratoire propose une modification du RCP.

Le rapport de l'IGAS estime que les cas d'HTAP retenus et comparés à l'incidence des HTAP idiopathiques « auraient dû conduire [les CPV] à proposer une suspension du benfluorex » et que « l'utilisation des critères d'évaluation utilisée par la « médecine fondée sur les preuves » n'avait pas sa place dans l'affaire ». Il critique le fait d'acquiescer des certitudes avant de proposer

le retrait d'un médicament ce qu'il juge être une « culture partagée par nombre d'acteurs de la pharmacovigilance française » et qui conduit à ce que le doute profite au maintien d'un médicament sur le marché plutôt qu'à protéger le patient. Il regrettait également la prise en compte qualitative et non quantitative de la sous-notification dans les calculs. Il admettait toutefois que « le mode de calcul du signal que nous avons critiqué [...] n'est pas en contradiction avec les « bonnes pratiques de pharmacovigilance » », que l'on retrouve précisées dans l'arrêté ministériel de 2005 [9]. On remarquera également que la « médecine fondée sur les preuves » n'était pas une spécificité française et qu'elle était plutôt la règle dans le monde médical. Ainsi dans une publication de 2006 sur la PV, l'OMS [10] expliquait que pour qu'un système de PV soit efficace « il est nécessaire de considérer chaque décision selon plusieurs points : L'obtention des meilleures données et informations (est le premier cité) ». L'OMS incluait également dans ses bonnes pratiques de PV de l'époque la « prise de décision scientifique et basée sur la preuve ». Sur son site, la Dru Safety Research Unit anglaise [11] note aujourd'hui encore que « Il y a un besoin évident d'intégrer les concepts de l'Evidence Based Medicine en pharmacovigilance et il est important de reconnaître que la preuve d'un problème de sécurité lié à un médicament peut provenir d'un certain nombre de ressources et études ».

2.3. La prescription hors AMM.

L'hypothèse d'un mésusage du benfluorex est évoquée dès le lancement de l'enquête du CRPV de Besançon en 1995 et constitue une de ses motivations, avec la crainte de report de prescription vers ce produit.

1997 : un courrier du service médical de l'assurance maladie de Saint-Etienne alerte le département de pharmacovigilance sur le mésusage du benfluorex, « utilisé dans la majorité des cas comme coupe-faim ou amaigrissant chez des patients n'ayant ni hypercholestérolémie ni DNID ».

1998 : le CTPV a souhaité que l'observatoire de la prescription soit interrogé sur les conditions d'utilisation du benfluorex et de leur évolution. L'observatoire répondra que les données au cours des dernières années ne permettent pas de mettre en évidence un détournement d'usage et que les mesures prises en 1995 pour restreindre la prescription d'anorexigènes n'ont pas entraîné de reports en faveur de Médiator.

La même année une enquête de l'URCAM de Bourgogne montre qu'environ un tiers des prescriptions de Médiator® se situent hors AMM [7].

La même année un médecin de Montpellier signale au service de pharmacovigilance du CHU de Montpellier « l'utilisation massive, hors AMM, comme anorexigène en ville » du benfluorex.

1999 : le CRPV de Marseille signale un mésusage du benfluorex avec une augmentation de 50% des ventes en pharmacie, souvent hors AMM.

2001 : la Présidente du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de Basse-Normandie attire l'attention du CTPV à deux reprises sur des préparations magistrales à base entre autre de Médiator®, pourtant interdit à cette date dans ces préparations.

2004 : le CTPV note, suite à un cas de bouffées délirantes sous Médiator®, que cette spécialité fait l'objet d'un large mésusage comme anorexigène.

2007 : lors de la CNPV de mars, les résultats de l'étude de prescription basée sur l'exploitation de l'observatoire Thalès résumant les périodes de 2004 à 2006 ne montrent pas de variation ou de saisonnalité des prescriptions hors AMM, situées autour de 20%. Les résultats sont cependant présentés par le laboratoire Servier®.

Les chiffres concernant le taux de prescription hors AMM divergent selon les sources. La mission commune d'information sur le Médiator® rapportée au Sénat en 2011 [12] note ainsi que :

- « le rapport de l'IGAS a estimé le taux de mésusage de ce médicament à 20 % » ;
- « ce taux a eu tendance à progresser dans les années 2000 » ;
- « [le Dr] Morelle, lors de l'audition des rapporteurs de l'IGAS [...], affirmait, sans être en mesure de citer sa source, que le taux de prescription hors AMM du Médiator® aurait été d'environ 80 % [...] à la fin des années 1990 » ;
- « selon l'URCAM de Bourgogne, les délivrances hors AMM auraient en effet atteint jusqu'à 70 % après le retrait des indications dans le traitement des hypertriglycémies, le retrait de l'AMM pour une des indications en 2007 n'ayant eu aucune incidence sur le nombre de prescriptions ».
- « la répartition des ventes de boîtes de Médiator® atteste d'une progression régulière depuis 1992 et d'une croissance notable à partir de l'année 1999, passant d'un peu moins de 6 millions de boîtes vendues en 1998 à près de 6,5 millions de boîtes en 1999 et à 8 millions en 2002 ».
- « les données fournies par un organisme indépendant, le Thalès, citées par les laboratoires Servier® et présentées par ces derniers à la CNPV de mars 2007 [... conduiraient] à penser que nombre de diabétiques ne recevaient que pour seul traitement du Médiator® et suivaient un régime : Plus de 400 000 personnes ont pris du Médiator® en 2006 [pour] 60 000 diabétiques ayant pris du Médiator® cette même année. Doivent être ajoutés les diabétiques non traités par des hypoglycémisants oraux ou par de l'insuline. Pour parvenir à ces chiffres, ceci signifierait que de nombreux diabétiques n'étaient traités que par un régime et du Médiator® ».

2.4. Situations de conflits d'intérêts et pressions exercées par le laboratoire.

Il ne s'agit pas ici de remplacer l'instruction judiciaire mais de faire la liste des liens d'intérêts suspectés et des pressions supposées par le rapport de l'IGAS [8].

1995 : lors de l'analyse à la CNPV de mars des résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique IPPHS sur les fenfluramines, un expert représentant Servier® est présent.

En mai, un groupe de travail sur le bénéfice thérapeutique des fenfluramines se réunit sous la direction du directeur de la DEV et en présence du président de la CNPV, l'un des experts est l'une des personnes qui avaient réalisé le dossier clinique du Médiator® lors de son AMM en 1974. Les fenfluramines, grâce à une étude fournie par le groupe Servier® leur accordant une certaine efficacité se voient créditées d'une appréciation favorable.

En juin la CNPV suivra le même avis, en présence de trois experts ayant ou ayant eu un lien d'intérêt avec le laboratoire Servier®.

1997 : La note de la DEV qui maintient sans avis de la commission d'AMM l'indication du benfluorex comme « adjuvant au régime diabétique » et provient de l'adjointe au directeur, fait l'objet d'échanges épistolaires entre la DEV et le laboratoire Servier® avec mention de notes manuscrites ayant disparu.

1999 : le médecin ayant signalé le cas de valvulopathie à Marseille aurait été contacté par un cardiologue hospitalier travaillant avec le laboratoire et qui aurait essayé de « démonter l'observation ».

2011 : le rapport de l'IGAS indique avoir eu connaissance de pressions exercées par des personnes appartenant aux laboratoires Servier® ou ayant des liens d'intérêt avec eux sur des acteurs ayant participé à l'établissement de la toxicité du Médiator®.

Plusieurs personnes ont été mises en examen dans l'instruction du pôle Santé de Paris, notamment un ancien directeur de la DEV et de l'AFSSAPS, un ancien président du Comité d'évaluation des médicaments à usage humain à l'Agence Européenne du Médicament, d'anciens présidents et membres de la Commission d'AMM, et un pharmacien expert ayant rédigé les études destinées à obtenir l'AMM du Médiator® en 1973 [13].

2.5. Position du Laboratoire Servier®.

Sur son site, le laboratoire indiquait en 2012 [14] par la voix, à l'époque, du Dr Servier que « le groupe n'avait jamais été entendu ; aucune étude, aucun entretien, aucun élément en provenance du groupe n'avait pu être remis à l'IGAS, et ce, au mépris des usages et des principes les plus élémentaires, et même des règles stipulées dans "Les bonnes pratiques de l'IGAS 2009" ». Le rapport expliquait que « pour des raisons liées à son statut légal, l'IGAS n' [avait] pas pu contrôler les laboratoires Servier® [8] ».

La firme estimait également que « les chiffres de la CNAM qui avaient servi pour estimer un nombre de décès n'avaient pas pu être étudiés par d'autres experts » et remettait en cause la méthode employée. Elle exprimait également des doutes sur la validité de l'étude brestoise sur les cas de valvulopathies imputables au benfluorex. La majoration des régurgitations valvulaires de bas grade sous benfluorex a été largement démontrée depuis, notamment dans une étude française multicentrique publiée en 2012 [15].

Dans un autre de ses documents [16], le laboratoire indiquait sa position :

- Le Médiator® était selon lui un médicament qui n'était pas anorexigène chez l'Homme aux doses thérapeutiques recommandées. La firme avançait que le benfluorex arrivait inchangé au niveau de son organe cible, le foie, en concentration efficace, et qu'il y était responsable directement d'une activité sur le métabolisme glucidique et lipidique. Elle affirmait que les données précliniques citées par le rapport de l'IGAS sur les rats ne concernaient que quelques échantillons et n'étaient pas pertinentes du fait d'une métabolisation différente chez les rongeurs et chez l'Homme. Enfin elle avançait une perte de poids moyenne de 1kg chez les patients exposés, comparable selon elle à la perte de poids observée sous biguanides ou hypolipémiants, ce qui excluait pour elle la possibilité d'un rôle anorexigène chez l'Homme. Elle ne faisait cependant pas mention des taux plasmatiques de norfenfluramine, équivalents pour la dose efficace de benfluorex à ceux retrouvés pour la fenfluramine.

- Le laboratoire affirmait sa transparence dans ses communications avec les autorités sanitaires françaises. Il expliquait notamment avoir décrit la présence de norfenfluramine dans le métabolisme du benfluorex dès 1974, avoir communiqué auprès des médecins dans le cadre strict des indications agréées (et même avoir été attentif à ce que son usage ne soit pas dévoyé dans des indications qui n'étaient pas les siennes), n'avoir jamais falsifié de documents transmis aux autorités de santé (ce qui est largement contesté par le rapport de l'IGAS), ne pas avoir masqué la situation du Médiator® à l'étranger (le rapport de l'IGAS soulignait l'absence d'information, pas sa dissimulation), et avoir réalisé toutes les études demandées (le rapport de

l'IGAS souligne essentiellement le caractère incomplet ou les méthodes systématiquement critiquables de ces études) . Il justifiait sa volonté de supprimer le suffixe « -orex » par un souci de cohérence avec les résultats observés chez l'Homme.

III. METHODE

3.1. Objectifs

- 1/ Explorer le vécu et le ressenti des médecins généralistes par rapport à l'affaire du Médiateur®.
- 2/ Explorer les conséquences de ce vécu dans leurs pratiques de prescription.
- 3/ Faire le point sur la façon dont les médecins généralistes perçoivent aujourd'hui le système de pharmacovigilance.

3.2. Méthodologie

a) Généralités :

L'enquêteur a choisi de réaliser une étude qualitative. Elle s'intéresse aux phénomènes qui ne sont pas mesurables tels que les croyances, les représentations, les stratégies face à un problème, une procédure de décision. Elle a pour fonction de comprendre, de détecter des comportements, des processus, plutôt que de décrire systématiquement, de mesurer ou de comparer.

L'étude ne vise pas une représentation statistique de la population étudiée. La technique de recueil et d'analyse échappe à toute certification et programmation systématique.

Les données recueillies sont analysées et les catégories apparaissent au fur et à mesure des lectures. Par un processus constant d'analyse, chaque point considéré comme pertinent est comparé au reste des données afin d'élaborer autant de catégories qu'il est nécessaire pour refléter toutes les nuances possibles.

b) Choix de la méthode :

Le vécu et les représentations des médecins généralistes de l'affaire du Médiateur® ont été explorés au cours d'une étude qualitative par entretiens semi-directifs.

Des entretiens individuels ont été réalisés dans le but de favoriser la libre expression des médecins. Un canevas d'entretien semi-directif a été conçu. L'utilisation de questions ouvertes a permis d'obtenir des réponses individualisées, tout en s'assurant que les thèmes retenus étaient bien abordés. Les entretiens ont été menés par l'enquêteur qui a également réalisé l'analyse des résultats.

3.3. Constitution de l'échantillon

L'étude a été réalisée sur une population de médecins généralistes exerçant en Picardie depuis au moins deux ans d'exercice. Le recrutement s'est fait par recherche dans l'annuaire à l'exception des deux premiers entretiens qui ont été effectués auprès d'anciens maîtres de stage de l'enquêteur. Les médecins inclus étaient tous des médecins généralistes, installés. Les médecins exerçant une activité exclusive autre que la médecine générale (homéopathie, acupuncture...) ont été exclus. Le but était d'obtenir des opinions et des comportements diversifiés. Les médecins inclus devaient représenter les deux genres, hommes et femmes. L'inclusion des médecins a été poursuivie jusqu'à saturation des données, après réalisation d'un dernier entretien test qui a permis de confirmer cette saturation, de nouveaux entretiens n'apportant pas de concept supplémentaire à ceux recueillis précédemment. La taille de l'échantillon a été déterminée par la saturation des données.

3.4. Population étudiée

Le recrutement des médecins et les entretiens ont eu lieu de juin à août 2015, jusqu'à saturation des données.

Les entretiens ont été menés auprès de 14 médecins picards exerçant dans des zones urbaines, semi-rurales et rurales, exclusivement aux cabinets des médecins interrogés.

Parmi ces médecins on retrouvait 6 femmes et 8 hommes, soit 42.8% de femmes.

Cinq médecins étaient âgés de plus de 60 ans, six l'étaient de 50 à 60 ans, deux de 40 à 50 ans et enfin un médecin était âgé de 31 ans. L'âge moyen des médecins était de 55 ans avec des âges extrêmes de 31 à 68 ans.

Le nombre d'actes effectués quotidiennement par les médecins a été estimé par les médecins eux-mêmes. Six médecins déclaraient une activité de 20 à 25 consultations par jour en moyenne, cinq rapportaient de 25 à 30 consultations par jour, trois rapportaient plus de 30 consultations par jour. Le nombre moyen de consultations quotidiennes était de 28 consultations, avec des extrêmes allant de 20 à 40 consultations.

Tous les médecins participants exerçaient la médecine générale, exclusivement pour deux d'entre eux, quatre médecins étaient également coordonnateurs en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes, trois étaient diplômés de médecine du sport, deux avaient une formation en homéopathie, un médecin avait une formation initiale de gériatre et un rôle d'expert au tribunal pour des mesures de protection.

La durée totale de l'enregistrement audio des entretiens était de 5 heures et 24 minutes.

3.5. Réalisation du canevas d'entretien

Une première grille de questions ouvertes a été établie puis testée lors d'un premier entretien. Les questions ont été comprises et ont permis de recueillir un discours informatif et en adéquation avec les objectifs de l'étude. Cette grille a été conservée pour les 4 entretiens suivants.

Ce premier script a été modifié à partir du 6^e entretien. La modification portait sur l'ajout d'une question ouverte avec relance si nécessaire, qui permettait au médecin de développer son opinion sur le système de pharmacovigilance, thème abordé lors des précédents entretiens mais sous-évoqué au vu des objectifs de l'étude.

3.6. Collecte de l'information

Au début de chaque entretien, l'enquêteur se présentait de la façon suivante : « Bonjour, tout d'abord merci de me recevoir pour cet entretien. Je suis interne en dernier semestre du 3^e cycle des études de médecine, et j'effectue mon travail de thèse sur les scandales sanitaires, le sujet étant principalement l'impact de ces scandales sur la pratique des médecins généralistes. Ce travail est d'ordre qualitatif, il ne s'agit pas d'un questionnaire mais donc d'un entretien, dont toutes les données seront anonymisées pour la rédaction de la thèse. ».

Les entretiens étaient enregistrés sur support numérique, de façon intégrale, après accord oral des médecins interrogés. Les aspects non-verbaux tels que l'attitude du médecin, ses réactions, rires, difficultés ou hésitations, étaient notés dès la fin de l'entretien, de même que la transcription en verbatim, fidèle aux enregistrements, mot à mot.

3.7. Exploitation des données

Le but de l'analyse était de réunir des concepts analogues et de les analyser dans le contexte pour mieux les comprendre.

Une analyse thématique a été réalisée à partir du verbatim retranscrit des enregistrements audio des entretiens. Les déclarations porteuses de sens ont été identifiées et regroupées en thèmes et sous-thèmes.

Les thèmes communs les plus pertinents ont été développés dans la partie résultats.

IV. RESULTATS

Les propos des médecins sont cités entre guillemets, en italique, « M1 » signifie que le propos cité provient du premier médecin interrogé.

4.1. Le vécu de l'affaire du Médiator® par les médecins généralistes

La plupart des médecins interrogés citaient spontanément le Médiator® dès l'évocation des scandales sanitaires. Ceux qui évoquaient d'autres scandales citaient essentiellement l'affaire du sang contaminé et dans une moindre mesure les campagnes de vaccination contre la grippe H1N1 en 2009 et contre l'hépatite B dans les années 1990. Ces derniers citaient cependant le Médiator® dès que le sujet était amené sur les scandales sanitaires autour du médicament.

a) Les principaux éléments retenus :

L'affaire du Médiator®, évoquait principalement pour les médecins, par ordre de fréquence :

- **Les effets indésirables du traitement** (« un très, très gros problème sanitaire, avec des conséquences très, très lourdes » (M2), « *Les effets secondaires du traitement* » (M3)).
- **Une tromperie de la part du laboratoire** : « *pour moi ça a été ...l'élément qui m'a fait dire : les labos se foutent de nous quoi* » (M5), « *une tromperie du labo* » (M7)).
- **Les prescriptions hors AMM** (« *Mésusage, je dirais, d'un médicament [...] du côté des médecins en premier lieu* » (M1), « *c'est finalement la prescription hors AMM qui a entraîné les effets secondaires, chez les patients, c'est ça qui a déclenché le processus* » (M5)).
- **La présentation du benfluorex par les délégués médicaux** (« *j'ai eu l'impression qu'on s'était bien foutu de nous, en nous présentant ce médicament-là* » (M5), « *je pense que ça a été très bien vendu en visites médicales* » (M8), « *on nous l'a vanté au départ avec des vertus ...de façon à le faire prescrire dans des indications qui n'étaient pas les bonnes* » (M8)).
- **Le temps de réaction du système de pharmacovigilance** (« *il y avait un médecin qui avait fait une étude et qui avait averti les autorités sanitaires, à priori, tout le monde a attendu que ça se passe sans réagir* » (M12)).
- **Le nombre de patients concernés** (« *beaucoup de personnes atteintes finalement* » (M5), « *La masse de patients* » (M11), « *Le nombre de gens concernés* » (M13)).
- **Le nombre important de prescriptions et les quantités de médicament vendues** (« *de ce fait là très large diffusion [...] qui ont amené à prescrire larga manu* » (M8), « *Surtout parce qu'on le prescrivait à « tire-larigot » quoi, pratiquement* » (M9)).

- **La pression de prescription des patients** (« *les indications qui ont été un peu détournées par les gens* » (M3), « *une demande des patients c'est sûr* » (M13)).
- **Les conflits d'intérêt** (« *c'est l'amalgame entre la santé et l'argent [...] c'était un laboratoire français et peut être qu'il y a quelques protections* » (M12), « *Une affaire de gros sous* » (M13)).

b) Le laboratoire Servier® :

Lorsque le rôle du laboratoire dans l'affaire était plus précisément abordé, les médecins estimaient que celui-ci avait menti ou omis de communiquer des informations (« *ce qui est grave c'est qu'ils savaient et qu'ils n'ont rien dit !* » (M3), « *un manque d'honnêteté de leur part* » (M5)) essentiellement par intérêt économique (« *on ne vend pas X milliers de boîtes par mois pour un problème peanuts [...] le laboratoire vendait des boîtes* » (M2), « *ils n'ont pas prévenu pour une histoire d'argent tout simplement* » (M3)).

La plupart avançaient que la firme devait être au fait à la fois :

- des effets secondaires de leur produit (« *je ne peux pas croire, qu'ils aient raisonnablement pensé avoir trouvé « le produit miracle » pour faire maigrir les patients sans effets secondaires de la famille dont il était issu [...] si on a des effets secondaires avec l'une, on a potentiellement [...] les mêmes avec les cousins* » (M2)).
- mais aussi des prescriptions hors AMM (« *pour ne pas pointer l'attention des médecins sur les dérives pour lesquelles à mon avis ils étaient parfaitement au courant* » (M2)).

c) Les autorités sanitaires :

Le rôle des autorités de santé françaises pendant l'affaire était moins consensuel :

Pour la majorité des médecins ces autorités avaient été défaillantes (« *l'État qui ne fait pas son travail* » (M1), « *On a toujours l'impression que c'est pas les bonnes décisions qui ont été prises* » (M5)). Ils estimaient notamment que les changements successifs d'AMM du Médiateur® avaient permis au laboratoire Servier® de présenter différemment le benfluorex lors des visites médicales (« *un médicament un peu foireux hein, qui avait des indications officielles un peu fluctuantes au fil du temps* » (M13)). Ils identifiaient également des conflits d'intérêt entre les autorités sanitaires et le laboratoire (« *il y a eu du copinage entre les gens des Ministères et le laboratoire* » (M5), « *Qu'un des membres de la ...du comité d'AMM travaillait chez Servier* » (M7)).

Pour d'autres, moins nombreux, les autorités de santé avaient fait leur travail (« *vis-à-vis du Médiateur® je ne peux pas les critiquer, je pense qu'ils ont fait leur travail* » (M10)).

L'un des médecins estimait que la responsabilité des autorités sanitaires dans l'affaire du Médiator® était difficile à déterminer (« *c'est toujours difficile de savoir [...] est-ce qu'ils avaient tous les éléments ?* » (M6)).

Enfin, certains ne se souvenaient plus de la réaction de ces autorités (« *je me souviens plus comment ils ont réagi* » (M3), « *Ca a quelques années j'ai un peu oublié* » (M13)).

d) La sécurité sociale :

Pour certains médecins la sécurité sociale avait les moyens de vérifier les prescriptions de Médiator® (« *la Caisse sait pertinemment qui est diabétique et qui ne l'est pas et si elle me raconte le contraire c'est qu'elle raconte des craques, donc ils ont remboursé des produits hors indication* » (M2)). L'un d'eux considérait qu'elle n'avait tout simplement pas suffisamment contrôlé ces prescriptions (« *la caisse a remboursé pendant des années ce médicament hors indications sans sourciller [...] si ce produit avait été surveillé comme il se doit par la Caisse* » (M2)). Il estimait que le remboursement du Médiator® prescrit hors AMM avait fait augmenter les prescriptions (« *le fait qu'il soit remboursé ça encourageait sa diffusion* » (M2)).

Pour un autre médecin la sécurité sociale n'avait pas les moyens de vérifier les prescriptions de Médiator® (« *à l'époque, il n'y avait pas de structure au niveau de la Sécu* » (M7)).

e) Conséquences sur les autorités de santé :

L'affaire du Médiator® avait engendré pour certains une diminution, non seulement de leur confiance dans les autorités sanitaires françaises (« *j'en n'attends rien, personnellement j'en n'attends rien* » (M4)), mais aussi de la confiance des patients dans ces autorités : « *les gens ont moins confiance dans l'État* » (M1)).

Elle avait surtout pour quelques-uns poussé la sécurité sociale à surveiller plus attentivement leurs prescriptions hors AMM : « *hors AMM [...] aujourd'hui les choses sont complètement différentes, on a un œil de la Caisse* » (M8).

f) Les effets indésirables du Médiator® et le suivi des patients :

Lorsque les médecins évoquaient les effets indésirables du Médiator® ils citaient soit les « *valvulopathies* » (M2, M6, M8, M13, M14), soit « *l'hypertension artérielle pulmonaire* » (M10), ou restaient vagues « *problèmes cardiaques* » (M9). Ils mentionnaient parfois des conséquences cardiaques « *insuffisance cardiaque* » (M1). Mais aucun ne citait à la fois HTAP et valvulopathie. Les mécanismes d'apparition de ces effets secondaires semblaient souvent mal connus (« *On n'a pas retrouvé de l'hypertension artérielle pulmonaire chez tout le monde,*

donc il y a sûrement une partie de la population qui ne présente pas de risques particuliers pour une autre qui présente un risque.» (M10)). L'un d'eux ignorait comment ils avaient été découverts (« Comment on s'est aperçu de l'effet du Médiator® ? » (M3)).

Certains ne semblaient d'ailleurs pas convaincus de la fréquence de ces effets indésirables (« *les valvulopathies est-ce qu'il y en a vraiment autant que ça [...] est-ce qu'on a vraiment les chiffres, ça je ne sais pas* » (M6)).

D'autres évoquaient au contraire leur gravité (« *il semblerait d'après ce que j'ai pu entendre dans les formations, c'est qu'elles seraient particulièrement coriaces à traiter et complexes à prendre en charge* » (M2)).

Concernant le suivi des patients exposés, la plupart des médecins les avaient initialement adressés en consultation de cardiologie (« *Systématiquement je les ai adressés au cardiologue* » (M4), « *je les ai envoyés chez le cardiologue* » (M6), « *que j'ai envoyé chez le cardio* » (M7)). Ils étaient bien au fait de la nécessité d'un dépistage échographique (« *une échographie cardiaque* » (M1), « *pour faire une écho* » (M3), « *on a fait une échographie* » (M12)).

Le suivi à long terme était souvent moins évident : ils considéraient généralement devoir assurer une simple surveillance clinique, sans précision de critères initiaux (« *on les surveille simplement au cabinet* » (M12)). La probabilité de voir les patients exposés au benfluorex développer des effets secondaires à long terme ne leur semblait pas claire (« *va-t-on encore en voir beaucoup ? ... Je ne sais pas...* » (M2)).

4.2. Le médecin et la prescription hors AMM du Médiator®.

a) Les déterminants de prescription hors AMM pour le Médiator®.

Les médecins identifiaient plusieurs motifs ayant pu motiver la prescription hors AMM du Médiator®, avec par ordre de fréquence :

- L'incitation par les laboratoires (« *les laboratoires disaient : c'est sûr c'est un antidiabétique mais il a l'avantage comme effet secondaire entre parenthèse de maigrir* » (M7)).

- Un bénéfice escompté et une efficacité dans l'amaigrissement (« *de bons résultats sur l'effet escompté [...] en obésité je pense qu'on avait un produit qui semblait efficace* » (M8)).

- La méconnaissance des médecins des effets secondaires potentiels (« *je ne pensais pas que c'était nocif, c'est pour ça que je le prescrivais* » (M9), « *L'absence pour le médecin de la connaissance des effets secondaires [...] sinon ils ne l'auraient pas prescrit* » (M11)).

- La pression de prescription des patients (« *les gens qui réclamaient du Médiator® sont à peu près aussi coupables que les médecins qui en ont prescrit* » (M2), « *quand j'ai prescrit le Médiator®, [...] c'est parce que les gens me mettaient un peu la pression* » (M3)).
- L'information du médecin par les patients d'un effet amaigrissant de la molécule (« *La première fois que j'en ai prescrit, la femme m'a dit « ma copine a pris ça, elle a perdu je ne sais pas combien de kilos, vous pouvez m'en donner ? » J'étais même pas au courant !* » (M3)).
- Les intérêts commerciaux du laboratoire (« *Des raisons commerciales sans doute derrière* » (M6), « *La monnaie... Alors... Pas pour moi ! Pour le laboratoire* » (M8)).
- Le désir du médecin de satisfaire le patient en surpoids (« *Ben la motivation c'était surtout de rendre service aux gens, en obésité* » (M8)).
- Des torts partagés entre médecins, laboratoire et patients (« *les uns ont réclamé et les autres n'ont pas su dire non, voilà, et le laboratoire a fourni, bien évidemment* » (M2)).
- L'absence d'alternative médicamenteuse dans l'amaigrissement (« *Parce qu'en plus on ne savait pas quoi prescrire. Il y en avait pas 36 des médicaments [...] à défaut de prescrire autre chose* » (M9)).
- Le scepticisme de l'un des médecins qui avait prescrit du Médiator® en doutant de son efficacité dans l'AMM et hors AMM (« *j'ai toujours eu un doute même au niveau des diabétiques [...] je le prescrivais mais je n'étais pas persuadé que c'était efficace* » (M9)).

b) L'avis des médecins sur la prescription hors AMM du Médiator®.

Pour la majorité cette prescription du Médiator® hors AMM était surtout une erreur de la part des médecins (« *il aurait jamais dû être prescrit à des gens non diabétiques [...] hors AMM en cure d'amaigrissement c'était sans filet, donc sans preuve* » (M2)). Cependant pour certains la critique des prescriptions de leurs confrères semblait non confraternelle (« *on a l'air de se poser en juge, c'est toujours assez désagréable de faire ça* » (M4)).

Le niveau de preuve scientifique concernant le Médiator® était souvent jugé insuffisant pour une prescription hors AMM (« *en tant que médecin on leur prescrit un médicament en dehors, sans savoir... Il n'y a pas eu d'étude, pas à ces doses là, c'est un peu juste* » (M4)), d'autant que certains rendaient ce mode de prescription responsable de la quantité de boîtes vendues (« *il y aurait eu un nombre de boites peanuts vendues par mois* » (M2)).

Elle était fréquemment mise en cause dans l'apparition des effets secondaires (« *c'est finalement la prescription hors AMM qui a entraîné les effets secondaires, chez les patients* » (M5)), ce qui en faisait pour beaucoup la cause du scandale (« *je pense que c'est ça qui a déclenché le processus* » (M5)).

Quelques-uns estimaient au contraire que les prescriptions hors AMM n'étaient pour rien dans le scandale (« *Je ne pense pas que ce soit le fait que c'ait été prescrit hors AMM* » (M3)). Ces derniers avaient tous prescrit le benfluorex hors AMM.

L'amaigrissement était en général jugé moins légitime que d'autres indications pour prescrire hors AMM « *Donc c'est pour ça la prescription hors AMM : d'accord pour perdre du poids c'est peut être limite mais dans certaines situations on se dit : « oui, voilà quoi ! »* » (M4)).

Il est à noter que pour l'un des médecins ces prescriptions auraient pu conduire, en l'absence d'effets secondaires, à une AMM dans l'amaigrissement (« *Il n'y aurait pas eu d'effets secondaires comme ça on aurait pu en prescrire encore et puis peut être qu'il y aurait eu une AMM pour régime amaigrissant* » (M3)).

Un autre rappelait que ces prescriptions n'avaient pas apporté d'avantages aux médecins (« *nous on en n'a pas retiré d'avantages particuliers* » (M8)).

Enfin pour l'un des médecins la prescription hors AMM du Médiator® ne posait tout simplement aucun problème, comme la prescription hors AMM en général (« *Ben j'en pense rien, comme avec tout médicament* » (M3)).

c) Conséquences de la prescription hors AMM du Médiator® pour le médecin.

La première impression qui ressortait de la prescription hors AMM du Médiator® était celle d'une détérioration de l'image des médecins en général (« *on s'est dit les médecins prescrivent des médicaments qui n'auraient pas dus être prescrits dans cette indication [...] on nous a montré du doigt peut-être plus qu'avec d'autres choses* » (M13)).

Certains avaient également noté une diminution de la confiance de leurs patients, à leur égard (« *Un problème de confiance vis-à-vis du médecin généraliste, pas chez tout le monde, mais quand même* » (M4)), mais aussi dans leurs prescriptions (« *on a eu après : « Vous êtes sûre ? C'est les bonnes doses ? » [...] on était obligé de rassurer* » (M4)).

Concernant la responsabilité des prescripteurs, l'un des médecins estimait que lorsque le Médiator® avait été « *prescrit hors AMM, clairement la responsabilité de celui qui [tenait] le stylo [était] en cause* ». Il était « *étonné qu'il n'y ait pas de confrères devant la justice* » (M2).

Un autre avançait au contraire que les médecins qui l'avaient prescrit hors AMM n'étaient pas responsables des effets secondaires dont ils n'avaient pas été informés : « *alors s'il y a eu des biais avant ou pendant l'expérimentation ... des trucs cachés... ça on y peut rien* » (M3).

4.3. La prescription hors AMM aujourd'hui pour le médecin généraliste.

4.3.1. Tendances actuelles de la prescription hors AMM.

Pour certains médecins elle restait peu fréquente (« *Il n'y a pas beaucoup de médicaments qui sont détournés de leur usage en tant que tel* » (M10)), plusieurs estimant d'ailleurs moins prescrire hors AMM depuis l'affaire (« *depuis ... ce truc-là plus aucun médicament n'est prescrit hors AMM maintenant* » (M7), « *je pense qu'avant de prescrire hors AMM on fait quand même très attention* » (M12), « *on respecte davantage les AMM* » (M13)).

Cependant la prescription hors AMM existait toujours (« *on en prescrit des médicaments hors AMM [...] Ça m'arrive* » (M1), « *oui je suis parfois amenée à prescrire hors AMM* » (M4)) et elle était même pour certains en augmentation (« *Je n'ai pas fait de statistiques auprès des autres, mais j'ai l'impression qu'il y a un relâchement quand même* » (M9)).

4.3.2. Les déterminants de la prescription hors AMM

Les motifs avancés pouvant inciter un médecin à prescrire hors AMM aujourd'hui étaient par ordre de fréquence :

- **La recherche d'un bénéfice pour le patient et d'une efficacité** (« *on arrive à prescrire hors AMM par ce que voilà, il y a un bénéfice [...] Dans l'intérêt du patient* » (M1), « *Un bénéfice avéré pour la santé du patient !* » (M6), « *qu'il est efficace* » (M9), « *L'efficacité* » (M11).
- **La pression de prescription du patient ressentie par le médecin** (« *des fois on répond à une demande du patient* » (M1), « *une éventuelle demande pressante du patient* » (M7)).
- **L'absence d'effets indésirables médicamenteux** (« *l'absence d'effets secondaires notables* » (M11), « *que c'est sans danger* » (M14)).
- **L'absence d'alternative thérapeutique** (« *si on n'a pas une alternative* » (M1), « *s'il n'y a pas d'autre alternative !* » (M6), « *les migraines chez l'enfant, sinon on leur met rien* » (M11)).
- **Un niveau de preuve scientifique suffisant** (« *ne pas prescrire hors AMM, à moins d'avoir des preuves scientifiques tout à fait claires, quand il y a des travaux qui nous prouvent qu'un produit peut être prescrit hors AMM, avec une relative sécurité* » (M2)).

- **Le besoin du médecin de satisfaire son patient** (« *la satisfaction immédiate du patient* » (M1), « *faire croire au patient qu'on peut tout! Faire maigrir celui qui mange trop ...* » (M13)).
- **L'oubli des indications précises du médicament** (« *on peut difficilement connaître tous les AMM de tous les médicaments [...] dans un certain nombre de cas on va se retrouver à prescrire hors AMM involontairement* » (M13)).
- **Le lien financier entre médecin et patient** (« *on est trop dépendants du patient, parce que c'est lui qui nous fait vivre et donc en fait on a tendance à dire oui à diverses demandes alors qu'on devrait dire non* » (M13)).
- **L'habitude de prescription** (« *surtout si on a l'habitude* » (M9)).
- **L'attente de l'AMM** (« *ça peut être le temps que ça arrive, l'AMM* » (M1)).

4.3.3. Les conditions de la prescription hors AMM.

Certains médecins rappelaient que la mention hors AMM devait être portée sur l'ordonnance : « *c'est à nous de noter qu'on est « hors AMM » sur l'ordonnance* » (M10).

La prescription hors AMM était généralement jugée possible mais devant être limitée (« *je pense qu'il faut vraiment voir cas par cas, honnêtement* » (M4), « *Le moins possible mais utile* » (M11)) et délivrée en expliquant au patient les raisons et le cadre de la prescription (« *en bonne connaissance de cause, devant une bonne explication* » (M11)).

Certains faisaient remarquer que l'explication au patient n'était possible qu'en fonction de ses capacités de compréhension (« *en fonction du niveau de connaissance aussi du patient* » (M11)). Ainsi lorsqu'ils expliquaient à leurs patients pourquoi ils ne prescrivaient pas un médicament hors AMM, certains médecins se basaient sur des arguments scientifiques (« *oui d'accord ils veulent maigrir, mais à nous de répondre d'une façon scientifique* » (M4)) alors que d'autres inventaient des arguments (« *j'invente des trucs : c'est très dangereux !* » (M7)).

Enfin plusieurs médecins remarquaient que refuser une prescription hors AMM et justifier ce choix était chronophage, et que le manque de temps pouvait pousser à prescrire quand même hors AMM : « *C'est plus compliqué de ne pas prescrire que de prescrire* » (M2), « *c'est plus facile de mettre un Médiator®, que d'expliquer aux gens que pour maigrir il y a d'autres moyens* » (M5).

4.3.4. Conséquences possibles de la prescription hors AMM pour le médecin.

Les médecins identifiaient plusieurs risques lors de prescriptions hors AMM ne respectant pas le cadre légal :

- Un risque de poursuites judiciaires (« *hors AMM si il y a un pépin, on peut se retrouver mis en cause et devoir s'expliquer sur le fait qu'on a prescrit un médicament hors AMM* » (M2), « *le jour où on prescrit hors AMM notre responsabilité peut être engagée* » (M12)).
- Le risque de se voir convoqué par la sécurité sociale (« *On sait bien que la Caisse peut toujours nous chercher... des petites... nous faire des difficultés* » (M10)).

Beaucoup estimaient que la prescription hors AMM se faisait en toute connaissance de ces risques (« *on sait à quoi on s'expose [...] on ne peut pas se montrer surpris si on se fait prendre sur des choses de cet ordre-là* » (M10)).

Pour quelques-uns la prescription hors AMM avait un caractère négatif (« *J'ai malheureusement entre guillemet « cédé une fois »* » (M2), « *on ne devrait peut-être pas* » (M14)), elle était dangereuse (« *c'est un peu dangereux quand même de prescrire hors AMM* » (M6), « *Hors AMM c'est un risque* » (10)) et sortait nécessairement d'un cadre scientifique (« *il faut rester scientifique et carré, hein ! C'est tout, hors AMM, c'est hors AMM* » (M7)).

Elle ne devait donc pour eux tout simplement pas exister (« *si c'est hors AMM, c'est à proscrire, c'est tout !* » (M7), « *on doit respecter l'AMM* » (M12)).

4.3.5. Le rôle de la sécurité sociale dans la prescription hors AMM

Pour certains médecins il était normal que la sécurité sociale contrôle les prescriptions hors AMM (« *c'est aux autorités de voir comment et dans quel cadre on prescrit un médicament* » (M12)). Pour eux les médicaments hors AMM n'avaient pas à être remboursés (« *hors indication un produit n'a pas à être remboursé* » (M2)).

Pour d'autres le non remboursement des prescriptions hors AMM pouvait les mettre en difficulté vis à vis de leurs patients (« *quand on est retoqué dans notre prescription, dans le non remboursement, parfois on se dit bon sang ! On a un patient... qu'est-ce que je fais de mon patient ! Comment je le soulage ? Comment je fais ?* » (M4)).

Quelques-uns n'expliquaient le caractère obligatoire de la mention hors AMM sur les ordonnances que par une volonté de la sécurité sociale de ne pas rembourser ces médicaments (« *ils nous demandent de marquer hors AMM pour ne pas le rembourser* » (M3), « *il y a l'AMM qui sert aussi à dérembourser les médicaments* » (M12)). Pour ces derniers la distinction sur l'ordonnance entre l'AMM et le hors AMM ne servait pas l'intérêt des patients ou la limitation des effets indésirables médicamenteux, mais des intérêts économiques via le remboursement des indus par le médecin : « *remboursez, rendez-nous l'argent, voilà ce qu'ils vont me dire, ils ne vont pas dire « le patient il a eu un problème » ou « vous avez prescrit hors AMM et il a eu des effets secondaires supérieurs »* » (M3).

4.3.6. L'influence des visiteurs médicaux sur la prescription hors AMM.

a) Les visiteurs médicaux et l'information au médecin.

Les visiteurs médicaux étaient généralement considérés comme une source d'information, de mémorisation autour des médicaments (« *Ils nous apportent des informations [...] des fois ils font un rappel sur les choses qu'on a oubliées* » (M1), « *le visiteur médical il a un rôle de... de mémorisation* » (M3)). Ils permettaient notamment la découverte de nouvelles molécules sur le marché (« *s'il y a de nouvelles molécules* » (M3)) et évitaient même pour certains d'aller rechercher eux-mêmes les informations (« *ça évite d'aller rechercher* » (M3)).

Certains de ces médecins admettaient pourtant l'intérêt de s'informer par eux-mêmes plutôt que par la visite médicale (« *il vaut mieux s'informer par soi-même* » (M3)).

b) Une influence maîtrisée.

Une partie des médecins interrogés ne s'estimaient pas influencés dans leurs prescriptions par les visiteurs médicaux (« *C'est pas ça qui va influencer, je pense, j'espère, mes prescriptions* » (M6), « *Si on veut prescrire un médicament, on va le prescrire, c'est pas les délégués qui vont nous obliger à le prescrire* » (M12)). En effet ils pensaient savoir rester critiques face aux informations délivrées (« *C'est à nous en tant que médecin généraliste, à savoir recevoir l'information et faire le tri dedans* » (M4), « *j'essaie de prendre du recul par rapport à leurs messages* » (M6)) et affirmaient garder à l'esprit les intérêts commerciaux de la visite médicale (« *faut savoir à qui on a à faire, il faut le prendre pour ce que c'est* » (M4)).

Pour une partie d'entre eux, les visiteurs n'étaient d'ailleurs pas responsables des dérives de prescription (« *les visiteurs, ils n'y peuvent rien quoi* » (M3), « *c'est pas eux qui vont nous obliger à le prescrire* » (M12)).

c) Une influence avérée.

D'autres médecins estimaient au contraire que les visiteurs médicaux essayaient de les inciter à la prescription (« *il y en a qui sont assez lourds, assez insistants* » (M6), « *quand on voit les délégués il y a sans doute une pression* » (M12)). Pour ceux-là les visiteurs omettaient même volontairement des informations par intérêt professionnel (« *ils ont tendance parfois à zapper un peu les effets secondaires parce que ... c'est leur boulot* » (M3), « *je trouve que leur discours n'est pas honnête, il est orienté commercial* » (M5)).

Une partie d'entre eux jugeait malgré tout cet intérêt professionnel normal, au vu des intérêts commerciaux représentés (« *Ils sont là pour ça, le côté marketing et commercial* » (M6), « *ça reste des vendeurs* » (M4)).

L'influence des visiteurs médicaux sur les prescriptions des médecins était décrite comme directement proportionnelle à la qualité et à la longévité de leurs relations (« *quand il y a deux molécules égales, si on a plus de sympathie avec un délégué c'est sûr qu'on prescrira son produit* » (M12)). L'un des médecins expliquait d'ailleurs leur faire tout simplement confiance (« *quand un labo vient nous présenter un médicament, on le croit sur parole* » (M7)).

Un autre précisait recevoir la visite médicale « *parce qu'il faut bien des sponsors pour les FMC* » (M11).

4.3.7. Le rôle de la délivrance des AMM dans la prescription hors AMM

a) Les études de sécurité précédant la délivrance d'AMM

Du point de vue qualitatif, une petite majorité des médecins pensait que les études de sécurité avaient besoin d'être améliorées (« *il y a un manque de rigueur dans l'évaluation des médicaments* » (M5), « *plus rigoureuse... dans la délivrance des AMM, que les études avant la mise sur le marché soient peut être plus larges* » (M6), « *plus de rigueur avant la mise sur le marché !* » (M9)). Pour les autres elles étaient bien menées (« *je trouve que déjà pour sortir une molécule sur le marché, il y a déjà tout un tas de contrôles, de garde-fous, donc je pense qu'à ce niveau-là c'est ok* » (M4), « *maintenant, pour pouvoir le mettre sur le marché ils doivent être très, très étudiés, les médicaments* » (M10)).

Il faut noter que pour certains ces études de sécurité permettaient de prescrire de façon sécurisée y compris hors AMM (« *On fait confiance quand il y a un médicament ... Normalement c'est censé être passé par plusieurs phases d'expérimentation* » (M3)). Pour eux les effets secondaires n'étaient en effet ni différents ni plus nombreux hors AMM que dans l'AMM

(« D'ailleurs si on le prescrit dans une indication autorisée, il a les mêmes effets qu'hors AMM, les effets secondaires sont les mêmes [ce n'est pas] parce qu'on est hors AMM que ...qu'il va y avoir plus d'effets secondaires, alors pourquoi on ne prescrirait pas ? » (M3)).

La prescription hors AMM servait même pour certains à remplacer les études de sécurité (*« s'il n'y a pas d'études de faites dessus. Des fois le terrain, des fois ça sert aussi » (M3)*), ou à découvrir de nouvelles indications (*« c'est parfois quand on est hors indication qu'on découvre qu'il y a un effet très intéressant » (M12)*).

b) Les conflits d'intérêts

La plupart des médecins estimaient que les commissions d'AMM présentaient encore aujourd'hui des conflits d'intérêts (*« Ils donnent, ça se fait entre copains quoi » (M1)*, *« ça c'est aussi une histoire d'argent, les histoires d'AMM » (M3)*, *« on a l'impression que les AMM, elles sont un peu du copinage avec les labos » (M5)*). Il leur paraissait généralement compliqué d'empêcher totalement ces conflits d'intérêts (*« leurs travaux sont subventionnés par qui ? Par l'industrie, tant qu'ils n'ont pas les travaux reconnus par l'industrie et bien ce sont des experts de pas grand-chose » (M2)*, *« mais ça c'est compliqué d'être indépendant » (M4)*).

Pour quelques-uns les commissions d'AMM et les experts menant les études de sécurité ne présentaient plus de conflits d'intérêts (*« je crois que maintenant c'est indépendant, que les membres des commissions AMM ne peuvent plus avoir travaillé dans un labo à moins de 10 ans ou 15 ans [...] Je crois qu'on a pas mal avancé au niveau indépendance de la commission d'AMM » (M7)*).

c) Le fonctionnement des commissions d'AMM et son impact sur les prescriptions.

- Les procédures d'obtention d'AMM étaient jugées d'un côté trop longues (*« parce que ça prend du temps hein, on sait que ça marche, mais on n'a pas encore l'AMM » (M1)*), et d'un autre suspectées de ne pas passer suffisamment de temps sur les dossiers (*« quel est le nombre de minutes dont elles disposent pour discuter d'un dossier, là je ne sais pas, mais j'ai cru comprendre que c'était pas tout à fait optimal » (M2)*).

- Certains estimaient que les AMM changeaient trop souvent (*« ils donnent les autorisations et puis après ils commencent à dire non, etc, il y a ça et ça » (M1)*), alors que d'autres pensaient qu'elles devaient être réévaluées régulièrement : *« je pense que ça ne doit pas rester quelque chose de fixe durant toute la vie du produit » (M12)*.

- Les indications relevant de l'AMM étaient pour une partie des médecins trop restreintes par rapport à l'ensemble des indications possibles pour un médicament donné, ce qui limitait les capacités de prescription (« *c'est un frein parce que si on ne prescrit que dans le cadre de l'AMM, on ne prescrirait pas grand-chose* » (M12), « *il y a un certain nombre de médicaments pour lesquels la liste d'AMM d'une certaine manière n'est pas complète hein* » (M13)).

Certains estimaient que cette restriction des AMM était voulue par les autorités sanitaires pour limiter le nombre de prescriptions (« *le gouvernement, le Ministère il n'accepte pas parce que ça va faire une prescription plus large et eux ça les embête* » (M3)).

D'autres jugeaient au contraire qu'un médicament présentant trop d'indications dans son AMM était inutile (« *Quand on n'a pas une AMM bien précise, voilà : ça ne sert à rien* » (M5)).

- Certains comprenaient mal pourquoi des médicaments dont l'Amélioration au Service Médical Rendu (ASMR) était faible obtenaient une AMM (« *On a des médicaments qui ont une ASMR quasiment nulle et qui ont quand même leur AMM, pourquoi ? S'il apporte quelque chose, OK ! Mais s'il n'apporte rien, ben c'est tout* » (M5)).

- Pour la plupart un médicament présentant un risque pour la santé devait être rapidement retiré du marché (« *quand il y a un problème comme ça, il faut bloquer* » (M1), « *quand les effets secondaires sont dangereux c'est normal qu'on le retire* » (M3)).

4.4. Le médecin et la prescription médicamenteuse en général.

4.4.1. Conséquences de l'affaire Médiateur® sur la relation médecins-médicaments.

La plupart des médecins exprimaient une méfiance accrue depuis l'affaire, vis-à-vis des médicaments en général (« *on se méfie un peu plus avant de prescrire quelque chose* » (M9), « *on est de plus en plus prudent avec les médicaments* » (M12)) et des nouveaux médicaments en particulier (« *je me méfie toujours des nouveaux traitements* » (M3), « *je prescrivais plus facilement les médicaments récents, maintenant non* » (M5), « *on se méfie quand y a des nouveaux médicaments qui apparaissent* » (M9), « *très prudent vis-à-vis des prescriptions de nouveaux médicament* » (M13)).

L'un d'eux remarquait pourtant que le Médiateur® avait eu une longue durée de mise sur le marché (« *le Médiateur® était sur le marché depuis très longtemps hein, mais c'est vrai que vis-à-vis des nouvelles molécules qui sortent ... ben voilà, j'avoue que j'attends* » (M4)).

La plupart décrivaient une vigilance accrue dans leurs prescriptions (« *ça nous met plus en alerte [...] on est plus vigilant après des histoires comme celles-ci* » (M10), « *avoir un regard critique, un questionnement possible et à bon escient* » (M11), « *on fait un peu plus attention aux effets indésirables* » (M12)). Ils expliquaient notamment rechercher plus fréquemment l'association possible entre un symptôme et un effet indésirable médicamenteux (« *quelqu'un qui vient pour un symptôme inhabituel, le premier regard c'est l'ordonnance maintenant* » (M8), « *quand quelqu'un nous dit « voilà je ressens ça », [...] quand on pense qu'il y a un effet indésirable on essaye de chercher [...] dans une banque de données si effectivement les effets indésirables existent déjà* » (M12)). Ils prenaient aussi plus souvent en compte l'automédication de leurs patients (« *on recherche s'il n'y a pas eu une prise de médicament...conseillé chez le pharmacien qui serait venu interférer* » (M8)).

Certains essayaient de prescrire ou de renouveler les traitements de façon plus rationnelle (« *on essaye de ne pas en mettre de trop, on en prescrit moins, on prescrit que l'essentiel, effectivement on fait plus attention au Service Médical Rendu* » (M12), « *il y a une remise en cause de l'attitude qui consiste à renouveler le traitement* » (M2)).

Quelques-uns estimaient moins céder à la pression de prescription de leurs patients (« *des médecins ont commencé à se demander s'il était bien licite de céder à toutes les demandes de leurs patients* » (M2), « *résister aux demandes non justifiées des patients* » (M13)).

4.4.2. Les difficultés de la prescription médicamenteuse aujourd'hui.

Pour beaucoup il était difficile, voire impossible, de prescrire un principe actif sans risque d'effets indésirables (« *un médicament qui n'a pas d'effet secondaire du tout, c'est de la poudre de perlimpinpin* » (M9), « *un médicament actif ça a toujours des effets secondaires* » (M13)). Ils s'efforçaient donc avant tout de prescrire selon la balance bénéfice-risque (« *on prend cette balance/bénéfice risque* » (M1), « *ne pas nuire* » (M11)).

Plusieurs évoquaient le risque d'une prescription utilisée comme « solution » à un problème (« *les médecins prescrivent peut-être un peu trop largement parce qu'ils ne savent pas quoi faire* » (M5), « *le médecin qui a prescrit du Médiator® pour maigrir était probablement dans cette déviation française où le médicament peut tout faire* » (M13)).

Beaucoup exprimaient des difficultés liées à l'automédication des patients, qui posait notamment le problème d'interactions potentielles dont le médecin ne pouvait pas avoir connaissance (« *ils peuvent les mélanger avec d'autres produits qui leur sont prescrits en toute bonne foi et en toute rigueur scientifique, pour des effets secondaires dont personne n'aura éventuellement connaissance parce que ça se passera à la maison et que l'on ne sait pas comment les médicaments auront été mélangés* » (M2)).

Certains évoquaient aussi l'accès libre des patients à des médicaments préalablement remboursés pour effets secondaires ou inefficacité (« *des produits dont on nous a dit qu'il fallait nous méfier parce qu'il y avait des effets secondaires se retrouvent en pharmacie en vente directe [...] pourquoi on nous les a retirés et les patients peuvent y avoir accès librement ?* » (M2)).

L'un des médecins affirmait plus curieusement un accès possible sans prescription à des médicaments à Prescription Médicale Obligatoire (PMO) (« *Il y a des médicaments qui sont obligatoirement sur prescription médicale et en même temps vous pouvez l'acheter librement en pharmacie* » (M12)).

4.4.3. La relation du médecin aux nouveaux médicaments

a) Principe de précaution.

La majorité des médecins préférait attendre d'avoir du recul pour prescrire un nouveau médicament (« *vis-à-vis des nouvelles molécules, j'attends le recul* » (M4), « *je suis beaucoup plus attentiste qu'en début de carrière* » (M5), « *j'attends d'avoir du recul, quand c'est un nouveau médicament* » (M6), « *avec les trucs qui sortent, j'attends un petit peu* » (M10)).

Ils attendaient généralement la prescription des spécialistes (« *le médicament, si vraiment c'est une nouvelle molécule, à ce moment-là j'attends l'avis du spécialiste* » (M3), « *j'essaye de voir si les [...] les spécialistes... l'utilisent ou pas* » (M6), « *je me les fais toujours prescrire par un « spé » après moi je suis* » (M7)) et en attendant prescrivaient des médicaments suffisamment connus ou anciens (« *ce que j'utilise c'est des choses ... Qui ont déjà fait leurs preuves* » (M1), « *je reste sur des médicaments plus classiques* » (M5)).

b) Conditions de prescription des nouveaux médicaments

Ces médecins prescrivaient néanmoins des médicaments nouvellement mis sur le marché si la classe pharmaceutique leur était connue (« *une classe que je connais déjà, je prescris volontiers* » (M8)), ou en cas d'absence d'alternative thérapeutique (« *Je regarde si je n'ai pas une alternative* » (M1), « *quand on n'a pas d'autres alternatives* » (M5)).

Un petit nombre considérait là encore que les études de sécurité précédant la mise sur le marché permettaient de prescrire les nouveaux médicaments en toute sécurité (« *Ben à partir du moment où c'est mis sur le marché, des précautions pas vraiment [...] je suppose que les précautions ont été prises avant* » (M7)).

Les nouvelles molécules n'étaient de toute façon pas prescrites s'il existait trop d'effets indésirables ou de contre-indications (« *s'il y a trop d'effets indésirables, moi je... Je m'abstiens* » (M1), « *je regarde les contre-indications* » (M3)).

4.5. Le système de pharmacovigilance et la notification des effets indésirables.

4.5.1. La pharmacovigilance dans l'affaire du Médiator® et ses conséquences.

Seuls deux médecins évoquaient le rôle du système de notifications et de recueil des effets indésirables dans l'affaire, et l'estimaient défaillant (« *de la part aussi du service sanitaire il y a eu une inertie phénoménale quoi [...] Ils savaient forcément [...] ils ont forcément eu des alertes avant, c'est obligatoire* » (M4), « *ça a tardé ... il n'y a pas eu peut-être des mesures drastiques d'emblée* » (M5)). L'un d'eux exprimait une diminution de confiance dans ce système (« *on nous dit « signalez tout effet secondaire » on se demande à quoi ça sert* » (M4)) et une diminution de sa motivation à notifier des effets indésirables (« *On se demande pourquoi, pourquoi le faire* » (M4)).

4.5.2. Le système de pharmacovigilance aujourd'hui.

a) Son fonctionnement.

La plupart des médecins estimaient que le système de pharmacovigilance fonctionnait bien (« *ça marche pas mal [...] je pense que ça fonctionne* » (M5), « *je pense qu'on est bien lotis* » (M9)). Il était même pour l'un d'eux meilleur en France que dans les autres pays (« *La pharmacovigilance en France ça doit être une des meilleures du monde à mon avis* » (M9)). Plusieurs identifiaient le rôle de la pharmacovigilance dans la réévaluation de la fréquence d'un effet indésirable (« *des personnes qui ne supportent pas le Tramadol il y en a quand même beaucoup, bon alors à chaque fois qu'un patient vomit sous Tramadol est ce qu'on le signale ?* » (M10), « *même [si l'effet indésirable] existe, il faut quand même le répertorier pour savoir à quelle fréquence il existe vraiment* » (M12)). Ils identifiaient également la nécessité du retour

d'information par la notification (« *s'il n'y a pas de retour d'informations, de nous « vers le haut » eh bien en haut il ne se passera pas forcément grand-chose non plus* » (M2)).

Cependant l'un d'entre eux avait l'impression que les notifications n'étaient pas utilisées (« *Elle recueille tout un tas de données mais on a l'impression que personne n'en fait rien [...] il faut qu'il y ait des gens qui collectent toutes ces données* » (M4)).

Pour un autre le système de PV ne devait pas être nécessaire après des études de mise sur le marché bien menées (« *ça devrait plus arriver quoi ! Du moment qu'ils sont mis sur le marché il devrait plus y avoir de problèmes* » (M7)).

Enfin certains semblaient considérer que la PV se limitait à des informations de sécurité fournies par les autorités aux médecins sans notion de retour de ces informations (« *ça doit être fait en amont ça, pas en aval [...] C'est pas à nous à le faire, ça doit être fait avant [...] On doit recevoir en aval les informations...déjà étudiées statistiquement* » (M9)).

b) La notification des effets indésirables.

La notification par le médecin généraliste était identifiée par beaucoup comme importante (« *les alertes sont nécessaires* » (M1), « *Je pense qu'effectivement ce qui est important, [...] c'est signaler tous les effets secondaires qu'ils rencontrent* » (M2)), même si son taux était jugé largement insuffisant (« *je ne suis pas persuadé que tous les médecins le fassent [...] est-ce qu'ils sont bien conscients du fait qu'ils ont un rôle de veille sanitaire je ne suis pas certain* » (M2), « *si on attend la réaction des médecins généralistes il y aura toujours des catastrophes* » (M9), « *On ne comptabilise pas ! Sûrement à tort !* » (M10)).

c) Les obstacles à la notification exprimés par les médecins.

De nombreuses réticences à la notification étaient exprimées (« *Quand on doit signaler un cas on est pas mal de médecins à être assez réticents* » (M6), « *On sait comment faire, mais on ne le fait pas !* » (M10), « *on m'y a pris une fois, on ne va pas m'y prendre cinquante fois* » (M8), « *j'essaye de ne plus en faire* » (M13)).

Beaucoup de médecins, même ceux qui n'avaient jamais rempli de dossier auparavant, jugeaient les moyens de notification chronophages (« *ça prend du temps je pense* » (M6), « *une fois je l'avais fait et j'ai reçu un gros dossier, j'en avais eu pour un mois à le faire* » (M7), « *C'est du temps supplémentaire* » (M10), « *c'était conséquent, on y passe du temps !* » (M13)), mais aussi compliqués, (« *c'est assez fastidieux, assez lourd, et ça peut rebuter* » (M6), « *j'ai reçu un dossier comme ça* » (M7), « *les dossiers sont tellement lourds ! [...] je ne sais pas si*

vous avez déjà fait un signalement en pharmacovigilance ? Mais pfff ! » (M8), « il y a un tel dossier à remplir ! » (M13)).

Plusieurs expliquaient leurs difficultés à différencier un symptôme d'un effet indésirable médicamenteux (« *Moi si j'avais eu une patiente qui avait eu un problème c'est pas dit que je l'aurais rattaché au Médiator®* » (M3), « *c'est aussi tellement compliqué d'imputer un effet secondaire à une molécule [...] il faut savoir si c'est ça effectivement qui donne l'effet secondaire*» (M4), « *il y a quand même beaucoup de patients qui ont des tas de médicaments, quant à savoir si c'est le ixième qu'on a ajouté qui a provoqué le problème...* » (M13)).

Pour quelques-uns un échantillon trop faible de patients concernés limitait leur capacité à reconnaître des effets indésirables (« *il faut quand même avoir un certain échantillon [...] il aurait fallu que j'aie au moins une dizaine avec les mêmes symptômes pour penser que c'était le Médiator®* » (M3), « *par rapport à tout ce qui se prescrit en France, on en prescrit 10 fois, on ne peut pas se rendre compte des effets indésirables de tous les médicaments* » (M12)).

Certains estimaient que le système était mal connu des médecins (« *peut-être que tous les médecins ne le connaissent pas, ça c'est probable, mais le circuit existe* » (M5)).

4.6. Comment éviter un nouveau scandale comme celui du Médiator®

4.6.1. Un nouveau scandale comme celui du Médiator® serait possible.

Pour plusieurs médecins, l'affaire du Médiator® n'empêcherait pas la survenue de nouveaux scandales identiques (« *je ne suis pas persuadé qu'on n'aura pas de nouveaux entre guillemets « scandales »* » (M2), « *Je pense qu'il y aura encore des choses comme ça* » (M3)).

Ils justifiaient cette position par leur conviction que les laboratoires continueraient à masquer des informations (« *de nouveaux scandales avec possiblement des attitudes peu déontologiques d'industries pharmaceutiques* » (M2)), puisque leurs intérêts commerciaux étaient inchangés (« *je ne suis pas persuadé qu'un industriel puisse résister longtemps aux sirènes du remboursement d'un produit* » (M2)) mais également parce que les autorités sanitaires n'avaient pas, selon eux, tiré les leçons de l'affaire du Médiator® (« *Je pense que ça n'a rien changé, ça va continuer pareil [...] les leçons ne sont pas comprises* » (M1)).

Par ailleurs plusieurs notaient que les patients étaient encore demandeurs de produits amaigrissants même détournés (« *des fois il y en a encore qui pourraient me demander [du Médiator®]* » (M3), « *il est regretté par toutes les patientes qui en prenaient* » (M10), « *il y en a encore qui demandent des médicaments pour maigrir, au moins un par mois, voire plus* » (M11)).

Enfin l'un d'entre eux estimait impossible de surveiller chaque acteur dans la chaîne du médicament (« *on ne peut pas fliquer tout le monde* » (M3)).

4.6.2. Pistes d'amélioration pour éviter un nouveau scandale comme le Médiator®.

a) Concernant le système de pharmacovigilance.

Pour éviter la survenue d'une nouvelle affaire identique à celle du Médiator® les médecins identifiaient la pharmacovigilance comme un moyen nécessaire : « *la veille sanitaire elle est particulièrement intéressante et elle est particulièrement à mettre en exergue* » (M2), « *Oui [la pharmacovigilance] par exemple ce serait utile pour... pour éviter une autre affaire* » (M14).

Ils demandaient :

- Une simplification du système de notification (« *il y a des choses plus faciles à mettre en œuvre [...] pouvoir déclarer plus vite* » (M4), « *quelque chose de plus simple peut-être* » (M6), « *c'est bien qu'on ait un système de pharmacovigilance, de signalement hein, mais qui devrait être certainement beaucoup plus simplifié* » (M8)).
- Une amélioration de l'interaction entre les différents acteurs du système (« *que les relais soient plus forts [...] une interaction plus importante* » (M1), « *je pense vraiment qu'il devrait y avoir [...] plus de mise en commun [...] Et un interlocuteur direct aussi* » (M4)).
- Une meilleure intégration des médecins généralistes dans ce système (« *Plus élargie sur les médecins généralistes* » (M1) même si les moyens de notification par les médecins avaient pour certains été améliorés : « *c'est beaucoup plus facile que ça ne l'était* » (M2)).

b) Concernant les autorités sanitaires.

Les médecins demandaient surtout une amélioration des études de sécurité avant AMM (« *que... les études avant la mise sur le marché soient peut être plus larges* » (M6), « *quand un labo met un médicament sur le marché ...je ne sais pas, je dis ça, peut-être qu'il pourrait être réanalysé* » (M7)).

d) Concernant les conflits d'intérêt.

Pour plusieurs médecins ces conflits d'intérêt nécessitaient d'être réduits entre les autorités sanitaires et les laboratoires (« *Il faut aussi que les autorités sanitaires restent indépendantes des laboratoires* » (M5), « *l'indépendance de l'organisme qui autorise la mise sur le marché* » (M7)), mais également entre les médecins en général et les laboratoires (« *qu'il n'y ait pas de relations trop étroites entre les labos et les médecins [...] Si ! Supprimer la visite médicale ! (rire) ou pas sponsorisée par un labo (rire)* » (M5)).

Un médecin demandait dans ce dernier but une amélioration de la prise en charge financière des formations par l'Etat (« *Les formations sont mal organisées, prises en charge, ça ce n'est pas pour la qualité de la médecine générale* » (M1)).

e) Concernant les laboratoires.

Pour bon nombre les laboratoires devaient surtout présenter leurs médicaments de façon plus honnête (« *si le labo n'est pas honnête au départ, si c'est faussé dès le départ après on subit* » (M3), « *que les labos donnent la véritable information* » (M12)). Les visiteurs médicaux devaient délivrer une information plus scientifique (« *qu'ils nous donnent une information si il y a des études solides derrière, pas des études bidon* » (M6)). Ils ne devaient pas pousser les médecins à la prescription hors AMM (« *qu'ils ne nous poussent pas à prescrire des médicaments sur des indications qui ne sont pas les bonnes* » (M5)), et devaient être globalement plus surveillés (« *Il faudrait fliquer les gens du labo* » (M3), « *il faudrait qu'il y ait un peu plus de contrôles dans ce domaine-là* » (M5)).

f) Concernant les médecins.

La plupart des médecins pensaient qu'il serait utile de mettre à jour leurs connaissances par la formation continue et la littérature : « *faire des formations on n'a pratiquement pas d'autre moyen* » (M1), « *Si on s'informe correctement, qu'on suit des formations, non je ne vois pas ce qu'on peut faire de plus* » (M14).

Certains demandaient qu'on leur libère du temps pour se former (« *nous donner du temps, on n'a pas assez de temps pour se former* » (M1), « *ce qu'il faut c'est avoir le temps de s'informer* » (M9)), d'autres demandaient une revalorisation de l'acte pour se libérer du temps (« *L'acte n'est pas assez valorisé, on a des journées qui coulent* » (M1), « *ça prend du temps et à 23 € la consultation et 3 motifs de consultation par acte c'est un peu compliqué il y a des jours* » (M2)).

g) Pistes d'amélioration pour tous.

Pour éviter une nouvelle affaire Médiator® tous les acteurs du circuit du médicament devaient rester vigilants quant à leurs rôles (« *Je pense qu'aujourd'hui tout est en place, mais il faut que chacun reste vigilant* » (M10), « *je pense qu'il faut que tout le monde soit sérieux* » (M12)).

V. CRITIQUES DE LA METHODE

Cette enquête possède certains atouts :

-Les critères retenus pour l'échantillonnage ont permis d'obtenir une grande diversité dans les réponses recueillies.

-La saturation des données a pu être obtenue du fait de la taille de l'échantillon.

Ce qui ne doit pas occulter ses faiblesses :

5.1. Biais internes

Au cours d'une étude qualitative par entretiens individuels semi-directifs, l'enquêteur ne peut pas vérifier que les personnes interrogées font ce qu'elles disent.

L'échantillon est diversifié mais ne concerne que des médecins généralistes exerçant en Picardie.

Lorsque les médecins ont été contactés par téléphone, certains n'ont pas souhaité participer à l'enquête (biais de recrutement). Les motifs avancés étaient : un désintérêt pour le thème de l'enquête, le manque de disponibilité pour se prêter à l'enquête.

5.2. Biais externes

Dans un souci de commodité pour les médecins, l'entretien était réalisé sur le lieu de travail. Ce choix a eu pour conséquence prévisible des interruptions intempestives (téléphone, secrétaire). Parfois le manque de temps disponible a pu générer un empressement dans la réalisation des entretiens. La fatigue liée à l'activité professionnelle a possiblement influencé certaines réponses, en particulier lorsque l'entretien était réalisé en fin de journée.

5.3. Biais d'investigation

Lors du recueil des données, l'enquêteur interrogeait parfois l'enquêté d'une manière qui pouvait influencer son discours. L'enquêteur était de la même profession que les enquêtés.

Ceci a pu faciliter le dialogue, la connivence, mais aussi provoquer une réticence à se confier de peur d'être jugé.

Le canevas d'entretien a été modifié à la suite du cinquième entretien (cf. chap. Méthode, réalisation du canevas d'entretien). Ceci a pu influencer les réponses des médecins interviewés.

5.4. Biais d'interprétation

L'analyse a été effectuée par un seul et même enquêteur. Il n'y a donc pas eu de triangulation de l'analyse, ce qui aurait renforcé la validité des résultats.

VI. DISCUSSION DES RESULTATS

6.1. Le vécu de l'affaire du Médiator® par les médecins généralistes

a) Un avis généralement conforme au rapport de l'IGAS de 2011 [8].

Dans l'étude, les médecins estimaient globalement :

- Que le laboratoire était parfaitement au courant de la parenté de sa molécule avec les anorexigènes dérivés de l'amphétamine et qu'il avait omis de communiquer des informations à ce sujet, dans un but purement économique. Il est intéressant de noter que, malgré ce qu'affirme le laboratoire Servier® aujourd'hui encore, nombre de médecins semblent se souvenir qu'un effet amaigrissant du produit leur a largement été présenté et vanté en visite médicale.
- Que les autorités sanitaires avaient tardé à réagir, notamment pour reconnaître les effets secondaires du benfluorex, malgré les cas d'effets indésirables signalés, mais aussi dans la réévaluation de l'utilité de la molécule dans ses indications. Certains estimaient que les changements répétés de l'AMM du Médiator® avaient laissé le champ libre au laboratoire pour présenter sa molécule. A ce titre le rapport de l'IGAS [8] signale plusieurs occasions où le laboratoire a été rappelé à l'ordre concernant sa publicité du Médiator®, en inadéquation avec son RCP ou son AMM.
- Que les autorités avaient mal évalué le taux de prescription hors AMM. Il a été vu que ce taux n'a de toute façon pas été évalué de façon précise à ce jour.
- Que des conflits d'intérêts avaient existé entre les autorités sanitaires et le laboratoire. Des situations de liens d'intérêts existaient [13] et seront explorées au cours du procès.

Il faut remarquer que si certains médecins nuançaient nettement la gestion de l'affaire par les autorités sanitaires, qu'ils estimaient parfois tout à fait correcte, la tromperie du laboratoire et l'existence de conflits d'intérêts étaient eux unanimement considérés comme des faits.

b) Les effets indésirables et leur suivi.

Les médecins étaient évidemment très marqués par le nombre de personnes touchées par les effets secondaires du benfluorex [1,3]. En revanche, ces effets ne semblaient que partiellement compris, un seul médecin citait par exemple les HTAP, certains ne citant que des « problèmes cardiaques ». Une partie émettait même des doutes sur leur gravité ou leur fréquence.

Plusieurs études et observations ont établi le lien entre la prise de benfluorex et la survenue de valvulopathies [17,18]. Depuis le retrait de la molécule, certaines études ont précisé les mécanismes d'atteintes valvulaires sous Médiator® :

La majoration des régurgitations valvulaires de bas grade a été démontrée dans une étude française multicentrique publiée en 2012 [19]. Elle comparait les atteintes valvulaires chez 293 patients diabétiques asymptomatiques ayant pris du benfluorex durant au moins 3 mois, à 293 diabétiques n'en ayant pas pris. Les patients exposés à des traitements susceptibles d'induire des valvulopathies médicamenteuses étaient exclus. Les échographies étaient ensuite lues en aveugle. Parmi les diabétiques appariés, on constatait une augmentation du nombre de régurgitations valvulaires aortiques et/ou mitrales chez les patients exposés au benfluorex : 31% contre 12.9%. Les valvulopathies sévères paraissaient rares : moins de 1 pour 1000 patients exposés suivis à un an [20]. Plusieurs valves pouvaient être touchées en même temps [20].

- Les anomalies morphologiques valvulaires retrouvées correspondaient à celles rapportées avec les anorexigènes fenfluraminiques et les valvulopathies médicamenteuses en général : des fuites par remaniement fibreux des valves et de l'appareil sous valvulaire, avec un épaissement valvulaire généralement minime ou modéré sans calcification ni fusion commissurale associées. L'élément le plus caractéristique était la restriction des mouvements valvulaires, responsable de la fuite : une double fuite mitro-aortique restrictive était à elle seule évocatrice [20].

Une étude française multicentrique, publiée en septembre 2013 [21], évaluait la prévalence de ces anomalies morphologiques comparant des patients ayant été exposés au benfluorex pendant au moins trois mois, à des patients diabétiques non exposés. Les patients exposés à des traitements inducteurs de valvulopathie étaient exclus. Une atteinte valvulaire de type médicamenteux était retrouvée chez 6.8% des patients exposés au benfluorex contre 0.26% dans le groupe contrôle. La différence de taux d'émergence de régurgitations entre l'étude de 2012 et celle-ci pouvait s'expliquer par la difficulté d'identifier par l'échocardiographie des lésions anatomiques mineures aboutissant à des régurgitations légères.

Le benfluorex était également responsable d'HTAP. Il s'agit d'une maladie rare caractérisée par l'atteinte des artères pulmonaires de petit calibre entraînant l'augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires et une insuffisance cardiaque droite. L'étude internationale IPPHS [22] démontrait une augmentation significative du risque d'HTAP (multiplié par 10 à 20) avec les anorexigènes fenfluraminiques auxquels le benfluorex est pharmacologiquement apparenté. Au total 239 cas d'HTAP directement liés au benfluorex ont été déclarés dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance [23]. Les patients atteints d'HTAP induite par la prise

de dérivés fenfluraminiques ont les mêmes caractéristiques cliniques, fonctionnelles, hémodynamiques et génétiques que l'HTAP idiopathique, suggérant que l'exposition à ces anorexigènes serait un facteur déclenchant de l'HTAP, n'influençant pas l'évolution clinique de la maladie. L'hypothèse principale suggère qu'il existe une interaction entre les dérivés de la fenfluramine et la voie de la sérotonine, un puissant agent vasoconstricteur et mitogène pour les cellules musculaires lisses [24].

Le suivi immédiat des patients ayant été exposés au benfluorex effectué par les médecins de l'étude correspondait aux recommandations des autorités de santé adressées par courriers aux patients traités par benfluorex entre 2006 et 2009 [25], et qui préconisaient en cas de signes cliniques évocateurs d'atteinte valvulaire de réaliser une Echocardiographie Trans Thoracique (ETT).

Concernant l'évolutivité possible des lésions, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en mars 2011 une conduite à tenir pour le suivi des valvulopathies sous benfluorex, qui variait en fonction de la première ETT [26] :

- en l'absence d'anomalie valvulaire sur celle-ci et après arrêt définitif du benfluorex : aucun suivi échographique systématique n'était recommandé.

- en cas d'anomalie valvulaire possiblement imputable au benfluorex:

a) pour les fuites de grade 1 et 2 : une échocardiographie de suivi était recommandée à un an, puis selon l'évolutivité des lésions.

b) pour les fuites de grade 3 et 4 asymptomatiques : un suivi échographique semestriel était préconisé.

c) pour les fuites sévères symptomatiques : décision au cas par cas.

Les résultats de l'étude REFLEX qui consistait à suivre annuellement pendant 3 ans, à partir de juillet 2011, 1000 patients exposés au benfluorex de 2006 à 2009 et présentant des valvulopathies de grade 1 ou plus sont attendus [27].

6.2. Le médecin et la prescription hors AMM

a) La prescription hors AMM du Médiator®, des conséquences à priori positives.

Même si certains avis venaient nuancer l'impression générale, la prescription hors AMM, dans le cas du benfluorex, était jugée majoritairement négative par les médecins : elle relevait notamment d'une erreur de la part des prescripteurs, qui ne s'étaient pas appuyés sur des

preuves scientifiques suffisamment solides, et elle était pour beaucoup en cause dans l'apparition des effets secondaires. Il semblait donc s'agir d'un exemple à ne pas suivre. Certains estimaient également que ces prescriptions hors AMM avaient dégradé leur image et provoqué une diminution, tout au moins transitoire, de la confiance des patients dans leurs médecins traitants. La thèse de médecine générale de 2013 du Dr Cobert à l'UPJV d'Amiens [28] retrouvait pourtant un taux de confiance conservé à 99% des patients envers leurs médecins.

Ils expliquaient que l'exemple du mésusage du Médiator® les avait poussés à moins prescrire, voire à ne plus prescrire en dehors du cadre de l'AMM.

Peu de preuves existent de cette tendance affirmée : La seule étude retrouvée permettant de comparer des prescriptions hors AMM avant et après le retrait du marché du benfluorex en 2010 concernait des prescriptions pédiatriques et avait été menée par l'équipe du Pr Jean-Louis Montastruc à Toulouse (Centre de Pharmacovigilance) en 2014 [29], par comparaison avec une étude menée par la même équipe en 2002 [30] et ne montrait pas de baisse significative du taux des prescriptions hors AMM.

Il faut remarquer que le taux de prescription hors AMM en France est mal connu et varie selon les études : 20% dans l'étude PHAMM [31] de 2012 portant sur des prescriptions de 2006, 30 à 50% selon un rapport de 2008 de l'Assemblée Nationale [32].

L'exemple du mésusage du benfluorex et ses conséquences semblaient donc avoir suscité une prise de conscience des risques associés à la prescription hors AMM.

b) Dans les faits, la persistance d'un risque.

D'un côté, les médecins identifiaient globalement correctement le cadre légal de la prescription hors AMM tel que défini dans l'article L5121-12-1 du Code de Santé Publique (CSP) [33]:

- la place limitée de la prescription hors AMM à des conditions strictes ;
- l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation ;
- l'intérêt du patient, à savoir améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient ;
- l'information du patient dans un cadre scientifique, avec l'obligation de préciser que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;

- la mention obligatoire sur l'ordonnance « Prescription hors autorisation de mise sur le marché » .

Ils étaient également conscients des risques encourus lors de prescriptions hors AMM :

- Les risques de poursuite devant l'ordre des médecins en cas de remboursement indu d'un médicament par la sécurité sociale. La sanction étant alors le remboursement de l'indu au titre de l'article L162-4 du Code de la Sécurité Sociale (CSS) [34].

- Le risque d'engager leur responsabilité civile (au titre de l'article 1382 du Code Civil) et pénale (au titre des articles 221-6 et 223-1 du Code Pénal).

Lorsqu'ils prescrivaient hors AMM, les médecins le faisaient donc bien en toute connaissance de cause.

Cependant des risques de dérogations au cadre légal existaient toujours :

- La prescription hors AMM se faisait toujours en réponse à une demande du patient supposée par le médecin, qui souhaitait le satisfaire.

- La visite médicale restait un déterminant de la prescription médicamenteuse.

- L'oubli des indications était avancé et exposait à l'oubli des règles de prescription.

- L'absence supposée d'effets indésirables médicamenteux posait la question du mode d'information des médecins, l'exemple du Médiator® montrant bien que les données scientifiques mises à disposition peuvent être incomplètes. Il est nécessaire d'obtenir l'information la plus scientifique possible, ce qui revient à dire qu'il convient de la rechercher. On remarquera que dans le cas du benfluorex, certaines sources, comme la revue Prescrire en 1997 [35], s'étaient inquiétées de l'utilité réelle de la molécule, ainsi que de l'état des connaissances sur ses effets secondaires bien avant son retrait du marché.

- L'habitude de prescription qui, n'ayant pas de fondement scientifique précis, ne prend pas forcément en considération la mise à jour des informations relatives aux médicaments.

- La difficulté d'adapter un discours scientifique au niveau de compréhension des patients.

- L'aspect chronophage des explications à fournir, qui pour certains pouvait pousser à prescrire hors AMM simplement pour raccourcir une consultation.

- L'attente de l'AMM, qui n'était pas développée dans l'étude, pouvait correspondre à l'Autorisation Temporaire d'Utilisation, sans certitude.

Non seulement il persistait un risque de prescription hors AMM en dehors de son cadre légal, mais certains des motifs avancés étaient identiques à ceux que les médecins avaient préalablement identifiés comme ayant entraîné la prescription hors AMM du Médiator®,

notamment l'absence supposée d'effets indésirables, la pression de prescription des patients et celle des laboratoires. Ils jugeaient pourtant négativement ces motifs dans le cas du benfluorex.

6.3. Le médecin et la prescription médicamenteuse en général.

a) Confiance et taux de prescription.

Les médecins rapportaient depuis l'affaire du Médiateur® une plus grande méfiance de leur part envers les médicaments en général et envers les nouveaux médicaments en particulier. Ainsi ils estimaient prescrire moins de médicaments, faire plus attention à ne pas renouveler systématiquement les ordonnances et à prescrire globalement de façon plus rationnelle.

Un rapport de l'ANSM de 2014 [36] sur l'analyse des ventes de médicaments en France en 2013 confirmait la diminution du nombre de boîtes vendues depuis 2011, baisse principalement liée aux médicaments d'officine de ville et aux médicaments à PMO (Prescription Médicale Obligatoire). Le rapport n'indiquait pas de chiffres précis sur les nouveaux médicaments mais une augmentation de la part des génériques à PMO et les principales classes en termes de ventes étaient des spécialités à PMO anciennes. Aucun chiffre n'a cependant été retrouvé permettant de caractériser les tendances globales de prescription des médecins généralistes en particulier.

Certains médecins relevaient au contraire une « culture française de la prescription » qui considérerait le médicament comme une solution à tous les problèmes et n'aurait pas nécessairement été impactée par l'affaire du Médiateur®.

Le Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie [37], évoquait dans un rapport d'information de 2008 au sénat [38], un « modèle français de prescription », avec un niveau de prescription particulièrement élevé en France par rapport aux autres pays européens, puisqu'en France, 90 % des consultations se concluaient par une ordonnance contre seulement 83 % en Espagne, 72 % en Allemagne et 43 % aux Pays-Bas (étude IPSOS de 2005 [39]).

b) Les difficultés liées à l'automédication.

Les médicaments disponibles en accès libre en officine posaient souvent problème aux médecins car leur consommation ne leur était pas déclarée, ce qui pouvait provoquer à la fois des interactions médicamenteuses et des évènements indésirables difficiles à analyser.

Concernant le marché de l'automédication, l'International Society Of Drug Bulletins (ISDB) [40] rappelait en 2005 que de plus en plus de médicaments jusqu'alors dispensés uniquement

sur ordonnance étaient mis à la disposition du public sans ordonnance. Cette évolution affaiblissait les systèmes traditionnels de pharmacovigilance puisqu'elle mettait de côté la notification des effets indésirables par les prescripteurs, alors que dans de nombreux pays aucune procédure systématique de notification par les patients n'était prévue, ni aucune intervention des pharmaciens.

Un rapport à l'Assemblée Nationale de 2008 [32] rappelait également la nécessité de développer une automédication responsable, l'absence de définition de l'automédication dans le droit français et la nécessité de maîtriser la mise devant le comptoir des officines de certains médicaments à prescription médicale facultative.

L'Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable, en collaboration avec Celtipharm, dans son 11ème Baromètre de l'automédication [41], montrait que l'automédication était en progression de 3,2% en 2012, alors que le marché du médicament de prescription (remboursable ou non) avait diminué de 2,4%.

6.4. Les influences possibles sur la prescription.

6.4.1. La pression de prescription des patients.

La demande des patients comme facteur décisionnel dans la prescription était décrite par les médecins au cours de l'étude. Il s'agissait notamment d'un motif possible de prescription hors AMM, aujourd'hui comme dans l'affaire du Médiator®.

Une étude française de 2003 [42] a exploré cette notion de pression de prescription : Durant 599 consultations de médecine générale, toute demande explicitement formulée par le patient et venant interférer avec la stratégie diagnostique et/ou thérapeutique décidée par le médecin était relevée. Cette étude montrait que les patients exerçaient une pression dans 17% de cas., mais une étude anglaise de 1999 [43] précisait que la pression du patient était plus forte dans la pensée du médecin que dans la réalité et pouvait conduire à des décisions inappropriées, la crainte des médecins étant de respecter la demande du patient pour ne pas risquer de briser la relation.

Il est intéressant de noter que le lien financier engagé par le paiement à l'acte lors des consultations pouvait selon l'un des médecins renforcer cette pression.

6.4.2. L'influence des laboratoires et de la visite médicale.

La pression de prescription des laboratoires, au travers de la visite médicale, s'est développée dans le discours des médecins, dont la majorité recevait encore largement les visiteurs médicaux. Les informations délivrées par ces derniers jouaient encore aujourd'hui un rôle important dans le rapport des médecins au médicament, car elles étaient souvent jugées utiles et même de meilleure qualité depuis l'affaire du Médiateur®.

Deux profils de médecins émergeaient de l'étude : ceux qui sous-estimaient l'influence des visiteurs médicaux sur leurs prescriptions, persuadés de savoir rester critiques face à leurs messages, et ceux pour qui ces visiteurs présentaient à la fois un risque d'influence sur les prescriptions, mais également un risque potentiel pour le médecin de mésusage des médicaments. Il est intéressant de noter que parmi ce deuxième profil, une partie des médecins avait effectivement arrêté de recevoir la visite médicale, tandis que d'autres la recevaient toujours. L'un des médecins précisait même la recevoir pour obtenir des fonds pour des actions de Formation Médicale Continue (FMC).

Une synthèse de 29 études américaines a montré l'influence de la visite médicale, sur les connaissances, attitudes et comportements des médecins, avec notamment une prescription orientée et moins rationnelle [44].

Une étude Ipsos menée pour la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2007 [45] révélait que seuls 49 % des médecins sondés considéraient le visiteur médical comme l'acteur le moins crédible de la chaîne d'information sur le médicament. Les médecins interviewés affirmaient que la visite médicale permettait de délivrer une information intéressante sur les nouveaux produits et de faire un rappel sur les indications des médicaments plus anciens. 73 % considéraient que la visite médicale était claire, 60 % qu'elle était de nature à influencer leur pratique, 60 % qu'elle était adaptée à leurs besoins, 55 % qu'il s'agissait d'une information indispensable. Malgré tout, seuls 37 % jugeaient qu'il s'agissait d'une information complète et 27 % qu'elle était objective. Le problème posé est celui d'une information pratique pour les médecins, à la fois rapide, adaptée au rythme des consultations, leur donnant parfois l'illusion d'être suffisante et claire, et qui dans le même temps est susceptible d'influencer leurs prescriptions. Un autre problème soulevé est celui d'une information semblant gratuite bien que son coût soit réel et reporté sur celui des médicaments : Dans un rapport de 2007 [46], l'IGAS rapportait que les firmes dépensaient environ 3 milliards d'euros par an à la promotion des médicaments en France, et au minimum 25 000 euros par médecin généraliste, rien que pour la visite médicale et que ces

dépenses de promotion étaient « à travers des prix octroyés par les pouvoirs publics, financées, pour l'essentiel par l'assurance maladie ».

Dans l'étude, l'un des médecins proposait la disparition de la visite médicale comme moyen d'éviter les conflits d'intérêt tandis qu'un autre demandait une amélioration de la prise en charge financière des formations par l'Etat. Dans un autre rapport, de 2011 [47], l'IGAS affirmait « qu'il n'y [avait] pas d'alternative à l'interdiction de la visite médicale » et qu'« il s'[agissait] à cet égard d'un enjeu financier majeur de 1,1 milliards d'euros. En cohérence avec cette interdiction, la mission [proposait] : la baisse à due concurrence des prix des médicaments et le recyclage de cette économie pour financer le développement professionnel continu. »

La visite médicale ne semble pas sur le point de disparaître pour autant :

Une enquête intéressante réalisée en 2011 pour le Moniteur des Pharmaciens [48] décrivait les dérives du secteur comme anciennes et largement maîtrisées depuis la charte de la visite médicale de 2004. Le directeur d'un institut de formation des visiteurs médicaux y dénonçait d'ailleurs les pratiques des industries pharmaceutiques et leurs stratégies ciblées qui supprimaient selon lui le bon usage des médicaments. Il exprimait également l'idée que les visiteurs médicaux avaient un rôle d'interface entre les laboratoires et les médecins, et même un rôle de pharmacovigilance. Les diminutions de postes semblaient plus relever d'une volonté de rationalisation du métier par les firmes pharmaceutiques que d'une fin programmée de la profession. Par ailleurs, la charte de 2004 mentionnée plus haut était décrite par le ministère de la Santé [49] comme ayant « pour objet principal d'assurer la promotion des médicaments auprès du corps médical et de contribuer au développement des entreprises du médicament. » Elle devait à cette occasion « favoriser la qualité du traitement médical dans le souci d'éviter le mésusage du médicament, [...] et de participer à l'information des médecins. ». L'HAS rappelait de son côté [50] défendre l'idée que « le système charte-certification ne permet pas, par construction, de garantir la qualité attendue de l'information médicale véhiculée au moyen de la visite médicale »...

6.4.3. Les leaders d'opinion.

Lorsque l'on évoquait les médicaments nouvellement mis sur le marché, les médecins rapportaient, comme vu précédemment, une méfiance accrue de leur part. Ils adoptaient majoritairement une attitude plutôt attentiste. Ils voulaient avoir du recul, pour prescrire en sécurité. Ils attendaient généralement la prescription ou l'avis des médecins spécialistes et prescrivaient pendant ce temps des médicaments plus anciens et mieux connus.

Une étude australienne [51] a montré que les médecins spécialistes sont souvent considérés par leurs confrères généralistes comme une source fiable d'information, les médecins spécialistes de proximité, locaux, ayant le plus d'influence. D'après cette étude les médecins généralistes ont tendance à se fier d'avantage à l'observation des ordonnances et prises en charge délivrées par les spécialistes aux patients. Une étude française de recherche en ethnosociologie médicale de 2011 [52] a également montré que les médecins généralistes faisaient généralement confiance aux produits les plus prescrits par d'autres médecins et qu'ils s'appuyaient généralement sur leurs avis. C'est le principe des « leaders d'opinion » tel que le décrit un rapport de 2007 de l'IGAS [53] : les leaders d'opinion correspondent aux professionnels susceptibles de représenter une référence pour les médecins, au niveau national (principalement des professeurs des universités, praticiens hospitaliers) comme au niveau local. Ces derniers interviennent fréquemment lors des Formations Médicales Continues, qui étaient considérées par les médecins de l'étude comme un vecteur essentiel de mise à jour de leurs connaissances et comme un des moyens d'éviter la survenue d'une nouvelle affaire Médiateur®. On voit ici l'intérêt majeur d'un contrôle des liens d'intérêts de ces leaders d'opinion.

6.4.4. Le rôle des autorités sanitaires.

Deux visions s'opposaient chez les médecins :

- D'un côté, les études de sécurité avant AMM étaient de qualité, voire meilleures en France que dans le reste du monde, les Commissions d'AMM ne présentaient pas de conflits d'intérêts, le rôle de la sécurité sociale dans le contrôle et le non remboursement des prescriptions hors AMM était compris.
- De l'autre côté, les études de sécurité devaient être améliorées, des conflits d'intérêt existaient encore entre les agences du médicament et les laboratoires pharmaceutiques, les Commissions d'AMM présentaient des problèmes dans leur fonctionnement, et le remboursement des produits réclamés par la sécurité sociale lors de prescriptions hors AMM non justifiées était mal vécu.

a) Une confiance généralement justifiée, parfois excessive.

Une partie des médecins semblait regretter que le contrôle des prescriptions hors AMM du Médiateur® par la sécurité sociale, possible selon eux, et réel dans les faits [8], n'ait pas donné lieu à des suites particulières, car ils estimaient que le remboursement du benfluorex par la solidarité nationale avait été un facteur d'augmentation de ces prescriptions. Ils comprenaient

donc la nécessité pour la sécurité sociale de contrôler et de ne pas rembourser les prescriptions hors AMM, au titre de l'article L162-4 du CSS [34].

Certains estimaient que les conflits d'intérêts entre laboratoires et autorités de santé étaient aujourd'hui maîtrisés. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) [54] rappelle en effet sur son site que la loi du 29 décembre 2011 [55] relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, complétée par le décret du 9 mai 2012 [56] relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, a généralisé à l'ensemble des acteurs publics du secteur de la santé l'obligation de déclaration publique de leurs liens d'intérêts, posant ainsi une exigence renforcée de transparence. Les conséquences de ce dispositif sont l'interdiction de participer aux travaux d'expertise sans avoir effectué préalablement une déclaration d'intérêts, et l'impossibilité de traiter une question en cas de lien direct ou indirect avec le dossier concerné, sous peine de délit de prise illégale d'intérêts. Les membres des différentes commissions, groupes de travail et organismes sanitaires ne peuvent plus participer à des réunions concernant des firmes pharmaceutiques avec lesquelles ils ont eu des liens d'intérêt au cours des 5 dernières années.

Les études de sécurité de Phase II dans les procédures de demande d'AMM étaient, pour certains, bien menées. Cela amenait quelques médecins à les estimer suffisantes pour prescrire des médicaments nouvellement mis sur le marché ou hors AMM en toute sécurité. Pour eux, les effets indésirables attendus étaient forcément évalués dans l'AMM, et ils n'étaient ni différents ni plus nombreux hors AMM que dans l'AMM. La déclaration de Berlin [40] de l'ISDB sur la pharmacovigilance rappelait en 2005 que la durée trop courte des essais cliniques et le nombre réduit de patients y participant limitent la valeur de leurs résultats. C'est pourquoi les données cliniques sur les médicaments avant leur mise sur le marché ne contiennent que des informations sur les effets indésirables les plus courants. En outre, ces essais utilisent des doses précises, et les patients qui risquent d'être davantage exposés à des effets indésirables ne sont généralement pas étudiés dans les essais avant AMM (jeunes enfants, personnes âgées, femmes enceintes ou allaitantes). Les essais cliniques apportent donc des informations très limitées sur les effets indésirables et l'efficacité des médicaments dans la pratique. Cette confiance excessive dans les études de sécurité pouvait donc être potentiellement source de mésusage médicamenteux ou d'une confiance excessive dans de nouveaux médicaments.

b) Une méfiance parfois justifiée, souvent excessive et possiblement source de mésusage.

Plusieurs médecins estimaient que les études de sécurité précédant la mise sur le marché d'un médicament étaient encore insuffisantes, leur amélioration était même citée comme moyen pour éviter une nouvelle affaire Médiator®. La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé [55] donne désormais à l'ANSM la possibilité de demander des essais comparatifs avant les AMM qu'elle délivre. Elle ne peut cependant pas les imposer, et il manque dans la loi une obligation de comparaison entre les nouveaux médicaments avant leur AMM et les traitements de référence déjà existants.

Certains jugeaient que les conflits d'intérêt n'avaient pas disparu entre laboratoires et autorités sanitaires et leur réduction faisait partie des pistes d'amélioration proposées pour éviter une nouvelle affaire Médiator®. Il faut noter que le décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 [57] portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du CSP précise qu'« en présence d'un lien d'intérêt qu'il ne juge pas de nature ou d'intensité susceptible de faire mettre en doute l'indépendance ou l'impartialité de l'expert pour l'expertise considérée, l'organisme peut associer cet expert à la réalisation de l'expertise », et qu'« à titre exceptionnel, un ou plusieurs experts en situation de conflit d'intérêts peuvent apporter leur expertise ». La revue Prescrire, en 2013 [58], estimait que cette charte « entérinait en pratique la participation d'experts ayant des conflits d'intérêts » et que « sans développement d'une recherche clinique financée sans les firmes, et en encourageant les partenariats public-privé, les pouvoirs publics s'obstinaient à pousser les chercheurs dans les bras des firmes, puis laissaient les agences entravées par des conflits d'intérêts nocifs, au risque des tribunaux. »

Le fonctionnement des Commissions d'AMM présentait pour certains médecins plusieurs problèmes, parfois contraires : des procédures trop longues mais un temps passé sur les dossiers trop court ; des réévaluations qui se devaient d'être régulières mais pouvant provoquer des changements trop nombreux et sources de confusion ; des indications qui étaient pour certains trop restreintes et limitaient les capacités de prescription, devenaient pour d'autres une liste trop fournie d'indications, synonyme de médicament inefficace ; tout médicament présentant un risque devait être rapidement retiré du marché. Il devenait difficile pour une politique de santé publique de résoudre l'ensemble de ces problèmes, souvent contradictoires.

La loi de renforcement de sécurité sanitaire de 2011 [55] a permis à l'ANSM de procéder à un renouvellement quinquennal de l'AMM. Elle a également précisé les critères de suspension, de retrait ou de modification d'une AMM, notamment la nocivité d'un médicament, l'absence de résultats thérapeutiques ou une balance bénéfice/risque défavorable. L'ANSM peut d'ailleurs

demander à tout moment au titulaire de l'AMM la transmission de données démontrant que l'évaluation bénéfices/risques reste favorable. Elle peut également procéder à un renouvellement quinquennal de l'AMM.

Enfin quelques médecins estimaient que l'obligation qui leur était faite de mentionner le caractère hors AMM d'une prescription sur l'ordonnance, conduisant parfois au remboursement des indus à la sécurité sociale lors de prescriptions hors AMM non justifiées, n'étaient pas destinés à protéger les patients mais à réaliser des économies en évitant de rembourser ces prescriptions. Certains pensaient également que les Commissions d'AMM limitaient les indications de certains médicaments pour limiter les volumes de prescriptions, là encore dans un but économique.

Il a été vu précédemment que le CSP [33] encadre la prescription hors AMM pour éviter le mésusage médicamenteux dans l'intérêt du patient. Le remboursement des indus est une sanction liée au non-respect de la loi française. Les demandes d'AMM sont faites par les firmes pharmaceutiques concernant les indications qu'elles retiennent pour leurs produits. Les Commissions d'AMM ne choisissent pas parmi un ensemble d'indications possibles pour une thérapeutique mais évaluent les indications présentées par les firmes. Par ailleurs elles ne fixent pas les taux de remboursement des médicaments. L'accès au remboursement se fait à l'initiative des laboratoires pharmaceutiques qui soumettent leur demande à la Commission de la Transparence de la HAS. L'avis de cette commission est ensuite transmis au Comité Economique des Produits de Santé qui détermine le prix du médicament et à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie qui en fixe le taux de remboursement. La décision finale d'inscription relève de la compétence du ministre de la Santé et est publiée au Journal officiel [59].

Au vu de ce manque de confiance, même s'il n'est parfois pas justifié, on voit qu'un prescripteur, dès lors qu'il estime que les Commissions d'AMM, à partir d'études de sécurité peu fiables, délivrent des indications contestables, sera possiblement tenté de sortir du cadre de l'AMM. Si de plus il estime que le cadre légal est une entrave à sa prescription mise en place dans un but purement économique, il risque également de sortir de ce cadre légal. Cette méfiance de certains médecins est donc potentiellement source de mésusage médicamenteux.

6.5. Le système de pharmacovigilance et la notification en médecine générale.

6.5.1. L'importance des notifications spontanées et leurs limites.

La notification spontanée est définie dans l'arrêté de 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance [9] comme la « transmission de l'effet indésirable présumé d'un médicament ou produit à une structure de pharmacovigilance ou à l'ANSM ».

Elle était majoritairement identifiée comme importante par les médecins de l'étude.

L'objectif de la notification spontanée est de faire émerger, en cumulant des données sur des effets indésirables convergents, des alertes de PV qui pourront engendrer, après analyse de leur portée, une intervention des autorités compétentes pour modifier par exemple le RCP des médicaments, diffuser de nouvelles informations de sécurité ou, dans les cas les plus préoccupants, prendre des décisions de retrait. La notification est la première source de données conduisant à un arrêt de commercialisation pour des raisons de sécurité sanitaire.

Cette décision s'appuie en effet dans 86-90% des cas sur des notifications spontanées (voire des série de cas), éventuellement associées à des essais contrôlés randomisés, des études de cohortes, des études cas-témoin, d'autres types d'études pharmaco-épidémiologiques ou des études animales [60].

La notification spontanée présente cependant des limites [61]:

- la difficulté à reconnaître l'évènement indésirable c'est-à-dire à déclarer un éventuel effet indésirable si l'on n'a pas suspecté un problème d'iatrogénie) ;
- la sous-notification ;
- la difficulté à estimer la taille de la population exposée, c'est-à-dire réellement traitée (en tenant compte des problèmes d'observance, d'automédication...), et susceptible de présenter l'effet indésirable (par exemple, parmi tous les patients ayant utilisé un médicament donné, les femmes ménopausées sont exclues de la population exposée à un éventuel risque tératogène), faute de disposer en France de registres et d'un cadre juridique adéquat. Cela oblige à faire des estimations plus ou moins exactes du nombre de patients traités à partir du nombre de boîtes vendues, ou alors à se contenter d'une estimation du taux d'effets indésirables par jour de traitement en tenant compte du nombre de boîtes vendues et de la posologie moyenne ;
- la qualité des déclarations, avec le problème des données manquantes concernant le produit incriminé, les autres traitements suivis, les caractéristiques et antécédents du patient, etc.

6.5.2 La sous-notification.

a) Un taux de notification en médecine générale faible.

Les médecins estimaient le taux de notification spontanée en médecine générale insuffisant. Dans sa thèse de médecine générale en 2013, Gendron M. [62] relevait qu'en 2010 un médecin (toutes spécialités confondues) sur onze avait adressé une notification aux CRPV en France. L'étude relevait également que sur 3 ans, de 2008 à 2010, le CRPV de Saint-Etienne avait reçu en moyenne 1 notification tous les 4 jours ouvrés de la part de médecins généralistes. Le nombre de déclarations ainsi obtenu n'est qu'un faible reflet de la réalité. La sous-notification n'a cependant pas que des inconvénients : elle donne du crédit aux alertes de pharmacovigilance générées par la notification spontanée, puisque seules les associations fortes entre un médicament et un symptôme ont de bonnes chances de surmonter l'obstacle de la sous-notification.

b) Les causes de la sous-notification.

Beaucoup de médecins exprimaient des réticences à la notification des effets indésirables médicamenteux. Il est intéressant de remarquer que parmi les quatre médecins ayant déjà effectué un signalement, deux ne comptaient pas recommencer. Or la loi stipule que les médecins doivent déclarer immédiatement au CRPV de leur région tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit de santé dont ils ont connaissance (articles L. 5121-25 et R. 5121-161 du CSS [63]).

Les motifs évoqués pour justifier ces réticences étaient :

- un système de notification chronophage, compliqué, synonyme de lourdeur administrative, et ce même pour les médecins qui n'avaient jamais effectué de notification.
- la difficulté d'imputer un événement indésirable à un symptôme ou à un médicament.
- des études de sécurité précédant la délivrance des AMM bien menées, rendant le système de notification pratiquement inutile.
- une mauvaise connaissance du système de notification.

Ces raisons correspondaient à celles retrouvées dans une étude de 2009 [64] sur les déterminants de non notification des effets indésirables médicamenteux et qui consistait, à partir d'une revue de la littérature, à vérifier et élargir la liste des « 7 péchés capitaux » du Professeur Inman. Ces motifs de non notification n'étaient donc pas une spécificité française, et semblaient perdurer dans le temps.

c) Connaissance et compréhension du système de PV.

Les avis des médecins concernant le système de pharmacovigilance aujourd'hui étaient très variables, allant d'un système fonctionnant bien, voire globalement mieux que dans les autres pays, à un système peu efficace, dans lequel les déclarations des effets secondaires médicamenteux étaient insuffisamment exploitées.

Un système de PV fonctionnel était reconnu dans l'étude comme essentiel pour empêcher la survenue d'une nouvelle affaire Médiator®. Les médecins identifiaient généralement la nécessité du retour d'information par la notification. Cependant le système semblait parfois mal compris, et même dans quelques cas interprété comme un système limité à l'information des médecins par les autorités sanitaires à partir de données pré-analysées, sans notion de remontée d'information des médecins vers les CPV et ces autorités. Il était même jugé inutile par l'un des médecins devant des études de sécurité avant AMM bien menées.

Plusieurs médecins identifiaient bien le rôle de la pharmacovigilance dans la réévaluation de la fréquence d'un effet indésirable. Ils expliquaient d'ailleurs rechercher plus fréquemment l'association possible entre un symptôme et un effet indésirable médicamenteux depuis l'affaire du Médiator®. Ils prenaient aussi plus souvent en compte l'automédication de leurs patients.

6.5.3. Les demandes d'amélioration du système.

La simplification du système de notification réclamée par les médecins a été en partie engagée avec la loi de renforcement de sécurité sanitaire de 2011 [55], qui a notamment permis de passer d'un système par envoi postal exclusif à la mise en place d'un téléchargement du formulaire CERFA 10011-05 sur le site de l'ANSM, lequel peut être complété informatiquement et envoyé par mail au CRPV concerné dont les coordonnées sont pré-remplies. Toutefois, il est nécessaire de penser à se rendre sur le site de l'ANSM et de posséder quelques connaissances informatiques pouvant faire défaut à certains professionnels de santé. Une intégration du formulaire dans les logiciels de prescription avec une icône restant visible permettrait d'inciter les médecins à la notification, qui serait plus accessible, et possiblement facilitée par l'édition de formulaires pré-remplis par le logiciel, ne nécessitant plus qu'une vérification ou des modifications mineures. Il faut noter que certains médecins étaient demandeurs d'un interlocuteur direct par téléphone ou par mail.

Concernant la demande d'amélioration des interactions entre les différents acteurs du système, la loi de renforcement de sécurité sanitaire de 2011 [55] a permis :

- La possibilité d'accéder aux données de l'Assurance Maladie pour la réalisation d'étude de PV et d'épidémiologie.
- La mise en place d'une base de données administratives et scientifiques sur les traitements et le bon usage des médicaments, effective depuis octobre 2013 et consultable sur le site du Ministère de la Santé.
- La possibilité depuis le 10 juin 2011 pour les patients ou les associations de patients de déclarer eux-mêmes les effets indésirables ressentis.

Les assises du médicament qui ont eu lieu en 2011 [65] indiquaient que « la promotion de la notification des effets indésirables passe par la valorisation de l'acte accompli à cette occasion : le déclarant doit ressentir l'importance accordée à sa démarche et pour ce faire bénéficier d'un retour d'information sur l'issue de sa notification et l'existence ou non de cas semblables. ».

Enfin concernant l'élargissement de la PV aux médecins généralistes, outre les possibilités d'intégration d'outils de notification aux logiciels d'aide à la prescription, il semble surtout essentiel d'intégrer les thèmes de la pharmacovigilance et de la notification dans la formation initiale comme dans la formation continue des médecins, ceci en vue d'assurer une bonne compréhension du système et les sensibiliser à la déclaration des effets indésirables.

6.6. Les pistes d'amélioration pour éviter une nouvelle affaire Médiator®.

Certains médecins identifiaient plusieurs problèmes susceptibles aujourd'hui encore de recréer les conditions d'une affaire semblable à celle du Médiator®, notamment la possibilité pour les laboratoires pharmaceutiques de dissimuler à nouveau des informations, la persistance d'une pression de prescription des patients pour des médicaments amaigrissants, même détournés de leur usage, ou l'impossibilité de surveiller efficacement tous les acteurs de la chaîne du médicament. On voit que les améliorations souhaitées par les médecins concernant la pharmacovigilance, les autorités sanitaires, les conflits d'intérêts, les laboratoires et la visite médicale, qui ont été discutées précédemment, ne semblent pas se satisfaire des efforts portés par les différents lois et décrets qui ont suivi les Assises du Médicament de 2011. Soit ces efforts nécessitent réellement d'être amplifiés, soit leurs effets ne sont pas encore ressentis par les médecins généralistes.

Il faut noter que l'ensemble des pistes proposées par les médecins était déjà avancée par l'ISDB en 2005 lors de la déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance [40].

V. CONCLUSION

Malgré une amélioration globale, depuis l'affaire du Médiateur®, des pratiques de prescription des médecins généralistes, y compris concernant leurs prescriptions hors AMM, l'étude a mis en lumière plusieurs points susceptibles d'aboutir à nouveau à des mésusages médicamenteux :

- La persistance de critères poussant les médecins à prescrire des médicaments hors AMM en dehors du cadre légal, et ce malgré leur connaissance des risques encourus.
- La persistance d'une pression de prescription des patients ressentie par les médecins, pouvant être surestimée et favorisée par le lien financier entre les prescripteurs et leurs patients.
- Une influence persistante des visiteurs médicaux sur l'information et les prescriptions des médecins généralistes, malgré les mesures légales mises en place.
- Un manque de confiance de certains médecins dans les Commissions d'AMM et les études de sécurité qui les précèdent, par conséquent dans les indications des médicaments, qui s'associait parfois à une mauvaise interprétation du cadre légal entourant les prescriptions hors AMM.
- Une confiance quelquefois excessive de certains médecins dans les études de sécurité des procédures de demande d'AMM, qui les poussait à penser que les prescriptions hors AMM se faisaient dans les mêmes conditions de sécurité que dans l'AMM.
- Des prescriptions pouvant être motivées par l'exemple de leaders d'opinion dont les éventuels conflits d'intérêts gagnaient de fait à être signalés.

Des campagnes d'information et de sensibilisation des médecins généralistes aux risques liés à la prescription hors AMM et sur le fonctionnement du système de PV semblent cruciales.

L'étude a également permis de souligner des risques liés aux notifications par les médecins généralistes dans le système de PV :

- De nombreuses réticences à la notification, en dépit des obligations légales, et responsables d'une sous notification importante des effets indésirables médicamenteux. Ces réticences représentaient un risque pour le système de PV de méconnaître à nouveau ces effets indésirables.
- Une automédication en progression, posant le problème d'effets indésirables potentiellement méconnus ou pouvant être confondus avec ceux de médicaments prescrits.
- Une connaissance limitée chez certains médecins du fonctionnement du système de PV.

L'intégration d'une culture de vigilance et de sécurité sanitaire dans la formation initiale des médecins à la faculté, comme c'est le cas à Amiens [66], mais aussi dans les actions de Formation Médicale Continue permettrait également de les sensibiliser sur ces sujets.

BIBLIOGRAPHIE:

- [1] FOURNIER A., ZUREIK M. « Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France ». *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* [En ligne]. avril 2012. Vol. 21, n°4, p. 343-351. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/pds.3213> >
- [2] HILL C. « [Number of deaths attributable to benfluorex] ». *Presse Médicale Paris Fr.* 1983 [En ligne]. mai 2011. Vol. 40, n°5, p. 462-469. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2011.03.001> >
- [3] « Affaire Mediator : 1 078 dossiers d'indemnisation validés par l'Oniam ». In : *Quotid. Médecin* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2015/03/06/affaire-mediator-1-078-dossiers-dindemnisation-valides-par-loniam_744066 > (consulté le 5 septembre 2015)
- [4] Amar E, Pereira C. *Les prescriptions des médecins généralistes et leurs déterminants* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/er440.pdf> > (consulté le 17 septembre 2015)
- [5] « Le Mediator a coûté au moins 1,2 milliard à la Sécu ». In : *Le Figaro* [En ligne]. 2011. Disponible sur : < <http://www.lefigaro.fr/actualite-france/2011/05/04/01016-20110504ARTFIG00652-le-mediator-a-coute-au-moins-12-milliard-a-la-secu.php> > (consulté le 5 septembre 2015)
- [6] *Commission Nationale De Pharmacovigilance Compte rendu de la réunion du mardi 27 mars 2007* [En ligne]. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/df5625a7bf8b9ebd4eec8f0f54e34315.pdf > (consulté le 28 septembre 2015)
- [7] *URCAM Bourgogne 1998 Faut-il revoir les conditions de prise en charge du Médiateur?* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.syndicardio.com/IMG/pdf/urcamBourgogne.pdf> > (consulté le 28 septembre 2015)
- [8] « Enquête sur le MEDIATOR - IGAS - Inspection générale des affaires sociales ». Disponible sur : < <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article162> > (consulté le 5 septembre 2015)
- [9] *Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.*
- [10] *OMS 2006 - The Safety of Medicines in Public Health Programmes : Pharmacovigilance, an essential tool.* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf > (consulté le 21 septembre 2015)
- [11] « Methodological Research in Pharmacovigilance ». Disponible sur : < <http://www.dsru.org/studies/current-studies/methodological-research-in-pharmacovigilance> > (consulté le 22 septembre 2015)
- [12] « La réforme du système du médicament, enfin (Rapport) ». Disponible sur : < <http://www.senat.fr/rap/r10-675-1/r10-675-15.html> > (consulté le 5 septembre 2015)
- [13] PIEL S. « Cinq nouvelles mises en examen dans le dossier du Mediator ». *Le Monde.fr* [En ligne]. 22 juillet 2013. Disponible sur : < http://www.lemonde.fr/societe/article/2013/07/22/cinq-nouvelles-mises-en-examen-dans-le-dossier-du-mediator_3451085_3224.html > (consulté le 15 septembre 2015)

- [14] « Droit de réponse à l'article de l'Express du 02 mai 2012 | Servier ». Disponible sur : < <http://www.servier.fr/actualites/droit-de-reponse-larticle-de-lexpress-du-02-mai-2012> > (consulté le 18 septembre 2015)
- [15] LE VEN F., TRIBOUILLOY C., HABIB G., GUEFFET J.-P., MARÉCHAUX S., EICHER J.-C., et al. « Valvular heart disease associated with benfluorex therapy: results from the French multicentre registry ». *Eur. J. Echocardiogr. J. Work. Group Echocardiogr. Eur. Soc. Cardiol.* [En ligne]. avril 2011. Vol. 12, n°4, p. 265-271. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/ejechocard/jeq172> >
- [16] *Laboratoires Servier - Médiator : les faits* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.servier.fr/sites/default/files/MEDIATOR_les_faits_0.pdf > (consulté le 18 septembre 2015)
- [17] BOUTET K., FRACHON I., JOBIC Y., GUT-GOBERT C., LEROYER C., CARLHANT-KOWALSKI D., et al « Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex ». *Eur. Respir. J.* [En ligne]. mars 2009. Vol. 33, n°3, p. 684-688. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00086308> >
- [18] 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.* [En ligne]. décembre 2010. Vol. 19, n°12, p. 1256-1262. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2044> >
- [19] TRIBOUILLOY C., RUSINARU D., MARÉCHAUX S., JEU A., EDERHY S., DONAL E., et al. « Increased risk of left heart valve regurgitation associated with benfluorex use in patients with diabetes mellitus: a multicenter study ». *Circulation* [En ligne]. 11 décembre 2012. Vol. 126, n°24, p. 2852-2858. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111260> >
- [20] TRIBOUILLOY C., JEU A., MARÉCHAUX S., JOBIC Y., RUSINARU D., ANDRÉJAK M. « [Benfluorex and valvular heart disease] ». *Presse Médicale Paris Fr. 1983* [En ligne]. novembre 2011. Vol. 40, n°11, p. 1008-1016. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2011.09.001> >
- [21] TRIBOUILLOY C., MARÉCHAUX S., JOBIC Y., JEU A., EDERHY S., DONAL E., et al. « Frequency of drug-induced valvular heart disease in patients previously exposed to benfluorex: a multicentre prospective study ». *Eur. Heart J.* [En ligne]. décembre 2013. Vol. 34, n°46, p. 3580-3587. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh266> >
- [22] ABENHAIM L., MORIDE Y., BRENOT F., RICH S., BENICHOU J., KURZ X., et al. « Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 29 août 1996. Vol. 335, n°9, p. 609-616. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199608293350901> >
- [23] *2011 - Benfluorex et Hypertension Artérielle Pulmonaire* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.syndicardio.com/IMG/pdf/rapport_mediator_et_HTP.2011.08.30.pdf > (consulté le 15 septembre 2015)
- [24] SEFERIAN A., SIMONNEAU G. « Hypertension pulmonaire : définition, diagnostic et nouvelle classification ». *Presse Médicale* [En ligne]. septembre 2014. Vol. 43, n°9, p. 935-944. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.07.005> > (consulté le 15 septembre 2015)
- [25] « Liste des documents ANSM - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Disponible sur : < [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Mediator-R/Liste-des-documents-ANSM/\(offset\)/3#paragraph_35456](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Mediator-R/Liste-des-documents-ANSM/(offset)/3#paragraph_35456) > (consulté le 15 septembre 2015)

- [26] HAS 2011 *L'échocardiographie Doppler transthoracique dans le suivi des personnes exposées au benfluorex* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/fiche_buts_mediator_nov2012_vd_2012-11-16_09-46-5_303.pdf > (consulté le 28 septembre 2015)
- [27] « Informations des professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Disponible sur : < [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Mediator-R/Informations-des-professionnels-de-sante/\(offset\)/2#paragraph_35452](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Mediator-R/Informations-des-professionnels-de-sante/(offset)/2#paragraph_35452) > (consulté le 15 septembre 2015)
- [28] COBERT J. *Impact de « l'affaire Mediator® » sur le patient et sa relation au médicament en médecine générale*. Thèse d'exercice. France : Université de Picardie, 2013. 80 p.
- [29] « Pédiatrie : les prescriptions hors AMM, une réalité persistante en France (étude) ». Disponible sur : < http://www.vidal.fr/actualites/15099/pediatrie_les_prescriptions_hors_amm_une_realite_persistante_en_france_etude/ > (consulté le 5 septembre 2015)
- [30] HOREN B., MONTASTRUC J.-L., LAPEYRE-MESTRE M. « Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients ». *Br. J. Clin. Pharmacol.* décembre 2002. Vol. 54, n°6, p. 665-670.
- [31] « exercer, La Revue Française de Médecine Générale ». In : *Exerc. Rev. Fr. Médecine Générale* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.exercer.fr> > (consulté le 5 septembre 2015)
- [32] « N° 848 - Rapport d'information de Mme Catherine Lemorton sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments ». Disponible sur : < <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/i0848.asp> > (consulté le 6 septembre 2015)
- [33] *Code de la santé publique - Article L5121-12-1.*
- [34] *Code de la sécurité sociale - Article L162-4.*
- [35] *Revue Prescrire 1997 « Benfluorex, pourquoi faire? »* [En ligne]. Disponible sur : < http://asset.rue89.com/files/06_Rev_Prescrire_1997_17_179_807-809_0.pdf > (consulté le 26 septembre 2015)
- [36] « Ventes de médicaments en France : le rapport d'analyse de l'année 2013 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Disponible sur : < <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique> > (consulté le 7 septembre 2015)
- [37] « Rapport du Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie - Juillet 2006 ». Disponible sur : < <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/064000674/index.shtml> > (consulté le 6 septembre 2015)
- [38] « Industrie du médicament : mettre la fiscalité en perspective ». Disponible sur : < <http://www.senat.fr/rap/r07-427/r07-4279.html> > (consulté le 6 septembre 2015)
- [39] « ameli.fr - Médicaments - Biologie ». Disponible sur : < <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-medico-economiques/medicaments-biologie/rapport-des-francais-et-europeens-a-l-ordonnance.php> > (consulté le 6 septembre 2015)

- [40] « Prescrire - Tous les articles en Une Pharmacovigilance : des recommandations indépendantes », 1er avril 2005 ». Disponible sur : < <http://www.prescrire.org/fr/3/31/23575/0/NewsDetails.aspx> > (consulté le 6 septembre 2015)
- [41] *lecrip.org* [En ligne]. Disponible sur : < <http://lecrip.org/> > (consulté le 7 septembre 2015)
- [42] DELGA C., MEGNIN Y., OUSTRIC S., LAURENT C., PAULY L., VERGEZ J.-P., et al. « Pression de prescription : étude pilote en médecine générale ». *Thérapie* [En ligne]. novembre 2003. Vol. 58, n°6, p. 513-517. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2515/therapie:2003083> > (consulté le 5 septembre 2015)
- [43] STEVENSON F. A., GREENFIELD S. M., JONES M., NAYAK A., BRADLEY C. P. « GPs' perceptions of patient influence on prescribing ». *Fam. Pract.* [En ligne]. 6 janvier 1999. Vol. 16, n°3, p. 255-261. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/fampra/16.3.255> >
- [44] WAZANA A. « Physicians and the pharmaceutical industry: Is a gift ever just a gift? ». *JAMA* [En ligne]. 19 janvier 2000. Vol. 283, n°3, p. 373-380. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.3.373> > (consulté le 5 septembre 2015)
- [45] « Informations sur le médicament : quels besoins, quelles réponses ? - Synthèse de la réunion ». Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_676791 >
- [46] BRAS PL et coll « L'information des médecins généralistes sur le médicament » IGAS 2007 [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000703.pdf> > (consulté le 26 septembre 2015)
- [47] « Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament -IGAS- 2011 ». Disponible sur : < <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000331/index.shtml> > (consulté le 28 septembre 2015)
- [48] « Enquête: La Visite médicale, un métier à réinventer d'urgence - Presse et enquêtes ». In : *DirectMedica* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.directmedica.com/la-visite-medicale-un-metier-a-reinventer-durgence/> > (consulté le 7 septembre 2015)
- [49] « La charte de la visite médicale - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.sante.gouv.fr ». Disponible sur : < <http://www.sante.gouv.fr/la-charte-de-la-visite-medicale.html> > (consulté le 25 septembre 2015)
- [50] *2014_12_04_note_de_cadrage_referentiel_vf_publiee.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/2014_12_04_note_de_cadrage_referentiel_vf_publiee.pdf > (consulté le 25 septembre 2015)
- [51] CURLEY S. P., CONNELLY D. P., RICH E. C. « Physicians' use of medical knowledge resources: preliminary theoretical framework and findings ». *Med. Decis. Mak. Int. J. Soc. Med. Decis. Mak.* décembre 1990. Vol. 10, n°4, p. 231-241.
- [52] « Les surprescriptions de médicaments en France : le vrai méchant loup de l'industrie pharmaceutique ». Disponible sur : < <http://docplayer.fr/348778-Les-surprescriptions-de-medicaments-en-france-le-vrai-mechant-loup-de-l-industrie-pharmaceutique.html> > (consulté le 6 septembre 2015)
- [53] « Prescrire - Tous les articles en Une Promotion des médicaments : des dépenses financées par la collectivité », 1er septembre 2008 ». Disponible sur : < <zotero://attachment/102/> >

- [54] « Prévention et gestion des conflits d'intérêts - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Disponible sur : < [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Prevention-et-gestion-des-conflits-d-interets/Prevention-et-gestion-des-conflits-d-interets/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Prevention-et-gestion-des-conflits-d-interets/Prevention-et-gestion-des-conflits-d-interets/(offset)/0) > (consulté le 7 septembre 2015)
- [55] *LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*. 2011.
- [56] « Fac-similé JO du 10/05/2012, texte 101 | Legifrance ». Disponible sur : < http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20120510&numTexte=101&pageDebut=08770&pageFin=08773 > (consulté le 7 septembre 2015)
- [57] *Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique*. 2013.
- [58] *La revue Prescrire Novembre 2013/Tome 33 N° 361 « Conflits d'intérêts : réforme molle »* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.prescrire.org/Fr/B75EAA743A069E19F6879E137E89F8D3/Download.aspx> > (consulté le 27 septembre 2015)
- [59] *La Commission de la Transparence. Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement*. [En ligne]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/commission_transparence_2014_v4.pdf > (consulté le 28 septembre 2015)
- [60] OLIVIER P., MONTASTRUC J.-L. « The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France ». *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* [En ligne]. novembre 2006. Vol. 15, n°11, p. 808-812. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1248> >
- [61] GOLDMAN S. A. « Limitations and strengths of spontaneous reports data ». *Clin. Ther.* 1998. Vol. 20 Suppl C, p. C40-44.
- [62] GENDRON M. *Motivations et réticences des médecins généralistes à participer à un travail de pharmacovigilance: à propos d'un projet de réseau*. Thèse d'exercice. France : Université Pierre et Marie Curie (Paris). UFR de médecine Pierre et Marie Curie, 2013.
- [63] « Code de la santé publique - Article R5121-161 | Legifrance ». Disponible sur : < <http://www.legifrance.com/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026596852&cidTexte=LEGITEXT000006072665> > (consulté le 7 septembre 2015)
- [64] « Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. - PubMed - NCBI ». Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19132802> > (consulté le 7 septembre 2015)
- [65] *Rapport de synthèse des assises du médicament 2011* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_de_synthese_des_assises_du_medicament-4.pdf > (consulté le 28 septembre 2015)
- [66] *Bon Usage du médicament - Cours PACES Amiens 2010-2011* [En ligne]. Disponible sur : < http://coursenligne.u-picardie.fr/ines/foadF/paes/12114/Bon_Usage_du_medicament.pdf > (consulté le 18 septembre 2015)

ANNEXES

SCRIPT D'ENTRETIEN

Pouvez-vous vous présenter et me parler de votre installation, de votre activité...? *(si demande des précisions : par exemple pouvez-vous me décrire votre installation, votre mode d'activité et ses éventuelles particularités ?)*

Sur le plan général, mais afin d'aborder la question qui m'intéresse, et si je vous parle de scandale sanitaire.... y a-t-il quelque chose qui vous vient immédiatement à l'esprit ?

(Relances : si je vous parle de scandale autour du médicament, y a-t-il quelque chose qui vous vient à l'esprit ?)

A-VECU ET RESENTI DU SCANDALE DU MEDIATOR EN GENERAL

- Cette affaire, qu'est-ce que cela vous évoque en premier ?
- Qu'est-ce qui fait de cette affaire un scandale pour vous?
- Pourriez-vous me dire de quelle façon vous avez été confronté à ce scandale dans votre activité au moment de sa divulgation? (si cela a été le cas)
- Et aujourd'hui, pouvez-vous encore décrire un retentissement de cette affaire dans votre activité quotidienne ?
- Avez-vous remarqué des conséquences de ce scandale chez vos patients ? *(relances : Comment voyez-vous la relation de vos patients au médicament depuis cette affaire ? Décrivez-vous des changements dans la relation médecin-patient depuis le scandale ?)*

B-CONSEQUENCES SUR LA PRATIQUE

- Pourriez-vous me décrire des conséquences positives de cette affaire sur votre pratique ?
 - Dans votre exercice quotidien quels seraient les difficultés qui découleraient selon vous des suites de cette affaire ?
 - Pensez-vous à d'autres conséquences de ce scandale sur votre pratique ?
- (Si non évoqué : Quelles éventuelles conséquences ce scandale a-t-il eu sur la façon dont vous prescrivez des médicaments ? Quelles éventuelles précautions prenez-vous lors de la prescription d'un médicament nouvellement mis sur le marché ?)*

- Quelles sont selon vous les conséquences de cette affaire sur la façon dont vous informez vos patients sur les médicaments, leur usage ou leur sécurité ?
- Quelle est la place des visiteurs médicaux dans votre activité ? Décrivez-vous des changements dans vos relations avec ces visiteurs depuis le scandale ?

C-LA GESTION DES AUTORITES SANITAIRES

- Que pensez-vous de l'attitude des autorités sanitaires au cours de l'affaire du Médiateur?
- Le MEDIATOR a été prescrit hors AMM pendant sa période de mise sur le marché, qu'en pensez-vous ? (*relances : selon vous quelles étaient les motivations de cette prescription hors AMM ? Quel impact ces prescriptions ont pu avoir sur cette affaire en général ?*)
- Que vous évoque en général la prescription hors AMM de médicaments ?
- Dans la pratique quotidienne d'un médecin généraliste, pensez-vous à des circonstances ou des arguments qui pourraient l'amener à prescrire hors AMM ?
- Qu'attendez-vous d'une politique de santé publique après ce genre de scandale ?

D- LA NOTIFICATION EN PHARMACOVIGILANCE

- Que pensez-vous du système de pharmacovigilance ?
- Avez-vous déjà notifié un effet indésirable ? Sur quel format ?
- Que pensez-vous de la notification ? (*Relances : Du point de vue de l'utilité ? Du point de vue des moyens pour notifier ?*)

E-PISTES D'AMELIORATION POUR EVITER UN NOUVEAU SCANDALE

Quels seraient selon vous les moyens à mettre en œuvre pour éviter la survenue d'une nouvelle affaire comme celle du Médiateur ? (*Relances : Pensez-vous à des choses à mettre en œuvre dans votre pratique ? Comment pourrait-on vous y aider ? Voyez-vous des améliorations possibles en lien avec les hautes autorités de santé ? (HAS, ANSM..)*)

Vécu de « l'affaire MEDIATOR® » par le médecin généraliste et conséquences sur sa pratique, sur sa relation à l'information médicale, et sur sa perception du circuit du médicament.

Étude qualitative auprès de médecins

Introduction Le benfluorex a été largement prescrit hors AMM en France et a montré une défaillance de l'ensemble des acteurs du circuit du médicament, notamment du système de pharmacovigilance. Il s'agissait, à partir du vécu de l'affaire par le médecin généraliste, d'explorer les changements éventuels dans sa pratique de prescription, et dans son rapport au système de pharmacovigilance.

Méthode : Une enquête qualitative par entretiens semi-dirigés a été réalisée auprès de 14 médecins généralistes jusqu'à saturation des données **Résultats** : Cette étude a retrouvé des améliorations des pratiques de prescription, notamment hors indication, des médecins généralistes, malgré des éléments motivant encore un mésusage des médicaments. Les médecins avaient conscience de la nécessité de notifier les effets indésirables médicamenteux en pharmacovigilance mais exprimaient des réticences envers cette notification.

Discussion : Cette étude a mis en relief plusieurs thèmes : un risque persistant de mésusage des médicaments, qui pourrait à terme favoriser l'émergence de nouvelles affaires identiques à celle du Médiator®, et une amélioration nécessaire de la participation des médecins généralistes au système de pharmacovigilance.

Conclusion : Des campagnes de sensibilisation des médecins généralistes aux risques liés à la prescription hors AMM et aux moyens disponibles de notification des effets secondaires médicamenteux sembleraient intéressantes.

Mots-clés : Médiator, hors AMM, Médecine générale, prescription, pharmacovigilance, notification des effets secondaires médicamenteux

Lived of the “benfluorex case” by the GP and impact on its practice, its relationship to medical information, and his perception of the drug circuit.

Qualitative study of general practitioners

Introduction: benfluorex was widely prescribed off-label in France and showed a failure of all stakeholders in the drug circuit, including the pharmacovigilance system. It was, from the experience of the case by the general practitioner, to explore possible changes in his prescribing practice and in his report to the pharmacovigilance system. **Method:** A qualitative survey by semi-structured interviews was conducted with 14 GPs until data saturation. **Results:** This study found improvements in prescribing practices, including off-label, by general practitioners, in spite of elements still justifying the misuse of drugs. The doctors were aware of the need to report adverse drug effects to the pharmacovigilance system but expressed reluctance towards this notification. **Discussion:** This study highlighted several themes: a persistent risk of drug misuse, which could ultimately favor the emergence of new cases similar to benfluorex, and a necessary enhancement of the participation of general practitioners in the system pharmacovigilance. **Conclusion:** Awareness campaigns for general practitioners to risks associated with off-label prescribing and to the means available for reporting drug side effects seem interesting.

Keywords: benfluorex, off-label, General practice, prescription, pharmacovigilance, drug side effects notification