



**HAL**  
open science

# Impact de la FACRIPP (Formation à l'Analyse CRitique de la Promotion Pharmaceutique) : vers plus d'indépendance ?

Thomas Delwarde

## ► To cite this version:

Thomas Delwarde. Impact de la FACRIPP (Formation à l'Analyse CRitique de la Promotion Pharmaceutique) : vers plus d'indépendance ?. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02440747

**HAL Id: dumas-02440747**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02440747v1>**

Submitted on 15 Jan 2020

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

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

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

Thèse n° 236

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE  
Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2019

Par DELWARDE Thomas  
né le 24 février 1989 à Champigny sur Marne

**Impact de la FACRIPP (Formation à l'Analyse CRitique de  
la Promotion Pharmaceutique) :  
vers plus d'indépendance ?**

**Directeur de thèse :**  
Dr DE GABORY Jean-Baptiste

**Jury**

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| Pr MOLIMARD Mathieu        | Président  |
| Pr BOYER Alexandre         | Rapporteur |
| Pr DURIEUX William         | Juge       |
| Dr ROMERO Marco            | Juge       |
| Dr DE GABORY Jean-Baptiste | Directeur  |



# **Remerciements**

A Monsieur le Pr Mathieu MOLIMARD, merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez croire mes respectueux hommages.

A Monsieur le Pr Alexandre BOYER, merci de m'avoir accompagné dans ce projet et d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Dr William DURIEUX, merci de votre implication dans l'ensemble du projet FACRIPP et dans l'enseignement de la Médecine Générale. Je vous pris d'agréer l'expression de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Dr Marco ROMERO, sans vous ce travail n'aurait probablement pas existé, merci de votre investissement dans la FACRIPP. Veuillez croire en ma profonde considération.

A Monsieur le Dr Jean-Baptiste De GABORY, pour ta grande patience et ta disponibilité. Merci d'avoir continué à croire en moi et en ce travail. Sois assuré de mon plus grand respect.

A tous les autres membres de la FACRIPP : aussi bien aux enseignants (Dr BAZILE, Dr CONORT, Dr HARRIAGUE, Dr LUACES, Dr MEREUZE, Dr NAMMATHAO) pour leur investissement passé et à venir, ainsi qu'aux autres thésards (Axelle, Romain, Delphine, Coline, Jonathan) pour leur travail accompli ayant permis de monter ce beau projet.

A Nicolas, qui a donné un sens à ces chiffres et avec qui j'ai traversé presque toutes ces années de Fac.

A toutes les équipes qui m'ont accueilli et m'ont enseigné ma pratique, elles ont contribué à faire de moi le médecin que je suis devenu. Je retiendrai surtout l'équipe de l'Ostal Médical pour leur complicité et leur bonne humeur, ils m'ont appris à devenir critique tout en gardant le sourire. Je pense aussi à tous mes anciens co-internes avec une pensée spéciale à Romain, mais aussi à Aurore et Sabine, quelle dream team !

A Julie, mon Amour, pour m'avoir aidé dans ce travail mais surtout pour m'avoir supporter tout du long, je n'ai pas été facile tous les jours. Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien !

A mes parents, pour m'avoir permis de suivre ces études et de m'avoir soutenu depuis le début. A ma sœur pour m'avoir enduré toutes ces années. A mes grands-mères à qui je pense fort, et à mes grands-pères que je n'oublierai jamais.

A ma famille paternelle que je vois beaucoup trop peu. A mon oncle et ma tante de Tahiti qui ont probablement contribué à susciter chez moi cette vocation.

A ma belle famille, qui m'a accepté parmi eux avec autant de gentillesse.

A Michel, fier que tu sois toujours là depuis nos toutes premières années.

A Antoine, qui a vu avant tout le monde ce que je deviendrai (merci « Dr Gille »), et à Ambre, je vous souhaite plein de bonheur avec Dune. A Aymeric et Débora, on en a vécu des bons moments !

A Adrien, les années de Fac n'auraient pas eu la même saveur sans toi ! C'est bon de savoir que tu seras toujours là ! A Amélie, pour ta joie et ta bon-humeur, merci de nous supporter.

A mes amis de la Fac, avec qui je préférais passer du temps en dehors : Lauriane, Marie (une pensée à David bien sûr), Cédric, mais aussi Alexandre et Jérémy.

A Alain et Solene, j'espère que nos battle de photos continuerons encore longtemps !

Mais aussi à Yuca, Raoul et Nova qui m'auront donné un coup de patte dans la rédaction de ce travail.

Et merci aux anciens internes ainsi qu'aux Médecins qui m'ont répondu, je m'excuse auprès de ce que j'ai parfois dû harceler.



*« Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement  
de ma mission. »*

*Serment d'Hippocrate*





# **Déclaration des liens d'intérêts**

Je reconnais avoir reçu au cours de mes études des cadeaux de faibles valeurs (stylos, réglottes), et avoir participé à des repas sponsorisés par des entreprises pharmaceutiques.

Je déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique.

# **Table des matières**

|  |    |
|--|----|
| ABREVIATIONS.....  | 12 |
| PREAMBULE.....   | 15 |
| INTRODUCTION.....  | 19 |
| I Moyens et méthodes de la promotion pharmaceutique..... | 19 |
| I.1 La visite médicale.....                              | 19 |
| I.2 Les experts.....                                     | 22 |
| I.3 La communication.....                                | 24 |
| II Impact sur les prescriptions.....                     | 26 |
| III Règlementation et outils en place.....               | 27 |
| IV Circuit du médicament (AMM, SMR, ASMR).....           | 29 |
| V La FACRIPP.....  | 30 |
| MATERIEL ET METHODE.....                                 | 33 |
| I Question de recherche et hypothèse.....                | 33 |
| II Type d'étude.....                                     | 33 |
| III Population.....                                      | 33 |
| III.1 Critères d'inclusion.....                          | 33 |
| III.2 Critères d'exclusion.....                          | 35 |
| IV Critères de jugement.....                             | 35 |
| V Recueil.....   | 35 |
| V.1 Période.....   | 35 |
| V.2 Méthode.....   | 36 |
| VI Analyse statistique.....                              | 37 |
| VI.1 Calcul du nombre de consultations nécessaires.....  | 37 |
| VI.2 Matériel d'analyse.....                             | 37 |
| VII Aspect réglementaire.....                            | 38 |
| RESULTATS.....   | 39 |

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| I Population.....                 | 39 |
| I.1 Population initiale.....      | 39 |
| I.2 Population de l'étude.....    | 40 |
| II Données.....                   | 42 |
| II.1 Critère principal.....       | 43 |
| II.2 Critères secondaires.....    | 43 |
| II.2.1 Niveau de SMR.....         | 43 |
| II.2.2 Liens d'intérêt .....      | 44 |
| DISCUSSION.....                   | 45 |
| I Analyse de la méthodologie..... | 45 |
| I.1 Critère principal.....        | 45 |
| I.2 Critères secondaires.....     | 49 |
| I.2.1 Niveau de SMR.....          | 49 |
| I.2.2 Liens d'intérêts.....       | 50 |
| I.3 Critères non retenus.....     | 51 |
| II Autres limites.....            | 52 |
| III Discussion des résultats..... | 55 |
| IV Perspectives.....              | 56 |
| CONCLUSION.....                   | 59 |
| BIBLIOGRAPHIE.....                | 60 |
| ANNEXE.....                       | 65 |

# **ABREVIATIONS**

|                |  |
|----------------|--|
| <b>AFSSAPS</b> | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé               |
| <b>AMM</b>     | Autorisation de Mise sur le Marché   |
| <b>ANSM</b>    | Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé         |
| <b>ARC</b>     | Apprentissage du Raisonnement Clinique                                     |
| <b>ASMR</b>    | Amélioration du Service Médical Rendu                                      |
| <b>CAUVA</b>   | Cellule d'Accueil d'Urgence des Victimes d'Agression                       |
| <b>CEPS</b>    | Comité Economique des Produits de Santé                                    |
| <b>CHU</b>     | Centre Hospitalier Universitaire   |
| <b>CI</b>      | Conflit d'intérêt  |
| <b>CNIL</b>    | Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés                     |
| <b>CPL</b>     | Commission Pédagogique Locale  |
| <b>DCI</b>     | Dénomination Commune Internationale  |
| <b>DES</b>     | Diplôme d'Etudes Spécialisées  |
| <b>DESC</b>    | Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires                              |
| <b>DMG</b>     | Département de Médecine Générale   |
| <b>DPC</b>     | Développement Professionnel Continu  |
| <b>DREES</b>   | Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques |
| <b>DU</b>      | Diplôme Universitaire  |
| <b>EMA</b>     | Agence Européenne des Médicaments  |
| <b>EP</b>      | Entreprise Pharmaceutique  |
| <b>FACRIIP</b> | Formation à l'Analyse CRitique de la Promotion Pharmaceutique              |
| <b>FMC</b>     | Formation Médicale Continue  |
| <b>GERS</b>    | Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques            |
| <b>HAS</b>     | Haute Autorité de Santé  |
| <b>INSEE</b>   | Institut national de la Statistique et des Etudes Economiques              |
| <b>IGAS</b>    | Inspection Générale des Affaires Sociales                                  |
| <b>IP</b>      | Industrie Pharmaceutique   |
| <b>IRDES</b>   | Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé             |

|               |   |
|---------------|---|
| <b>LEEM</b>   | Les Entreprises de Médicament                           |
| <b>ROSP</b>   | Rémunération sur Objectifs de Santé Publique            |
| <b>RCP</b>    | Résumés des Caractéristiques du Produit                 |
| <b>SASPAS</b> | Stage Autonome en Soins Primaires Ambulatoire Supervisé |
| <b>SFMG</b>   | Société Française de Médecine Générale                  |
| <b>SMR</b>    | Service Médical Rendu                                   |
| <b>SMUR</b>   | Service Mobile d'Urgence et de Réanimation              |
| <b>UNCAM</b>  | Union nationale des caisses d'assurance maladie         |
| <b>USIC</b>   | Unité de Soins Intensifs Cardiologiques                 |
| <b>VM</b>     | Visite Médicale   |



# **PREAMBULE**

En 2018 l'industrie pharmaceutique a réalisé un chiffre d'affaire de 1 046 milliards de dollars (soit 928 milliards d'euros) dans le monde. Les Etats Unis représentent à eux seuls 45,5% du marché mondial mais la France, seconde de la zone Européenne (derrière l'Allemagne) représente 3,3% du marché mondial. En France, l'industrie du médicament a réalisé en 2018 un chiffre d'affaire de près de 56 milliards de d'euros. (1) La progression du chiffre d'affaire s'est grandement ralentie ces dernières années (+ 0,6% en 2018) alors qu'elle progressait de 7% par an au début des années 2000. Selon Les Entreprises du Médicament (LEEM) cette diminution de l'accélération est consécutive aux régulations économiques instaurées par l'Etat grâce aux négociations de prix avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et aux outils mis en place pour contrôler les prescriptions tels que la mise en place des Rémunérations sur Objectifs de Santé Publique (ROSP), les référentiels de bon usage et les encadrements des prescriptions hospitalières.

En 2016 l'excédent brut d'exploitation (indice permettant de visualiser la rentabilité dégagée par une entreprise) évalué par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) était de 11,1% en France.

La recherche de cette rentabilité pousse l'Industrie Pharmaceutique (IP) à vendre toujours plus de médicaments. Pour cela elle dispose de plusieurs moyens d'influence auprès des prescripteurs, la visite médicale en est l'exemple le plus visible. La part des dépenses en marketing dans le budget des entreprises pharmaceutiques (EP) est beaucoup plus opaque. Il n'existe pas d'annonce officielle à ce sujet mais selon l'agence CEGEDIM (société qui traite et commercialise des bases de données dans le domaine de la santé) sur l'année 2013, les dépenses en marketing des EP



représenteraient 85 milliards de dollars (2) soit 13,3% du chiffre d'affaire mondial (639 milliards de dollars selon le rapport de la LEEM de 2014 (3)).

A titre de comparaison la part des investissements dans la recherche et développement était quant à elle seulement de 9,8% en 2015. (1)

Cependant au cours des dernières années de nombreux scandales sanitaires ont émergé à l'image du médicament Vioxx (Rofecoxib) aux Etats Unis ou plus récemment du Mediator® (Benfluorex) dont le procès se déroule en ce moment en France. Ces affaires ont mis en évidence les limites des réglementations en vigueur et ont permis de mettre en lumière certaines techniques d'influence touchant parfois les hautes structures décisionnelles.

L'affaire du Mediator® est un bon exemple de l'influence des laboratoires dans les chaînes décisionnelles permettant la commercialisation et le maintien de médicaments sur le marché.

Ce médicament mis sur le marché en 1976 par le laboratoire Servier était indiqué pour les patients diabétiques en surpoids et comme hypolipidémiant, mais 5 millions de Français se sont vus prescrire ce traitement dont 35% en dehors des indications. Il était en réalité souvent utilisé comme « coupe-faim ». (4)

Des doutes sur son efficacité sont émis dès 1986 par la revue Prescrire qui juge que « le succès de ce médicament [ ] avait sans doute d'avantage de liens avec la publicité qu'avec la médecine basée sur les preuves ».

La toxicité de ce traitement aurait pu être décelée plus tôt selon la même revue. En effet le Mediator® faisait partie de la classe des amphétaminiques anorexigènes ayant montré des risques d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathie. Deux autres médicaments de cette classe, tous 2 produits aussi par le laboratoire Servier ont été retirés du marché en 1997.

Le premier cas de valvulopathie imputable au Mediator® aurait été rapporté en 1999 en France, puis les cas se sont multipliés sans que le médicament ne soit retiré du marché français alors qu'il était progressivement interdit dans le reste du monde (dès

1997 aux Etats-Unis, 1998 en Suisse, 2003 en Espagne et 2004 en Italie où le laboratoire a retiré de lui-même son médicament).

Ce n'est qu'en 2009 que l'Agence française du médicament suspend son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) après la réalisation d'enquêtes de cas par le Dr Frachon à Brest. Il s'en suivra la publication de son livre « Mediator 150mg, combien de morts ? » (5) révélant les difficultés d'interpeler les autorités et les opacités dans le système décisionnel des agences institutionnelles.

Selon le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) et de la cours des comptes de nombreuses étapes ont fait défaut et le laboratoire semble avoir manipulé les acteurs décisionnels (6,7):

- « le fait que deux des responsables les plus importants de l'AFSSAPS [Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé], au moins, aient contracté, après avoir quitté leurs fonctions respectives, des liens financiers avec les laboratoires Servier. Dans ces deux cas, il s'agissait de professeurs des universités-praticiens hospitaliers, médecins que le statut mettait hors du champ de compétence de la commission de déontologie ;

-la présence d'un représentant institutionnel des laboratoires pharmaceutiques (LEEM) dans les commissions et, parfois, dans les groupes de travail de l'agence;

-la présence à une table ronde sur « benfluorex et valvulopathies », dans le cadre des journées européennes de cardiologie, d'experts qui, un an auparavant, avaient été mandatés pour représenter les laboratoires Servier au sein de la Commission nationale de pharmacovigilance et de la commission d'autorisation de mise sur le marché de l'AFSSAPS portant sur le Médiator (benfluorex) ».

Au total, selon une étude de 2012, le nombre de décès imputables au Mediator® serait de 1300 mais les estimations varient entre 500 et 2000. (6,8)

La visite médicale (VM) est le pilier visible de l'influence des EP, mais comme le montre l'affaire du Mediator® elle s'exerce jusqu'aux plus hauts niveaux institutionnels (AFSSAPS, CEPS, Commission de la Transparence...).

Dans un tel contexte, il est indispensable de mettre en place des formations aux professionnels de santé afin de leur permettre de rester neutres et impartiaux face aux manipulations dont ils peuvent faire l'objet.

C'est dans cette démarche que s'inscrit cette étude. Elle fait partie d'un projet de travail commun entre plusieurs thésards et maîtres de thèse visant à créer une formation délivrée aux étudiants en médecine de la Faculté de Bordeaux afin de les sensibiliser aux techniques utilisées par les EP ; le projet FACRIPP (Formation à l'Analyse CRitique de la Promotion Pharmaceutique).

Ce projet a réunit plusieurs médecins du Département de Médecine Générale (DMG) de Bordeaux : Dr BAZILE, Dr CONORT, Dr DURIEUX, Dr HARRIAGUE, Dr LUACES, Dr MEREUZE, Dr NAMMATHAO et Dr ROMERO. Il s'articule autour de plusieurs travaux de thèses :

Thèse n°1 : « Comprendre la promotion pharmaceutique : Etat des lieux de l'enseignement aux étudiants en médecine de 2ème cycle et de 3ème cycle de médecine générale. » (9)

Thèse n°2 : « Elaboration et mise en place d'une Formation à l'Analyse Critique de la Promotion Pharmaceutique : FACRIPP. » (10)

Thèse n°3 : « Perception de l'industrie pharmaceutique par les internes en médecine générale après FACRIPP (Formation à l'Analyse CRitique de la Promotion Pharmaceutique) et perception de la formation » (11)

Thèse n°4 : « Elaboration et validation d'un questionnaire de connaissances et compétences des étudiants pour appréhender la visite médicale. » (12)

**Thèse n°5 : « Impact de la FACRIPP (Formation à l'Analyse CRitique de la Promotion Pharmaceutique) »**

Thèse n°6 : « Expérience du contact d'internes en médecine générale avec l'industrie pharmaceutique : une analyse phénoménologique. » (13)

# **INTRODUCTION**

## **I Moyens et méthodes de la promotion pharmaceutique**

Les EP disposent d'un grand nombre de leviers afin d'influencer les professionnels de santé. La visite médicale est peut être le moyen le plus visible mais d'autres sont beaucoup moins apparents.

### **I.1 La visite médicale**

Même si 20 à 30% des médecins ne reçoivent pas de visiteurs médicaux, elle reste la troisième source d'information sur les médicaments après la presse médicale et le Vidal. (14)

L'intérêt de la VM est de « diffuser une information sur les médicaments pour inciter les médecins à les prescrire » selon Bernard Lemoine, vice-président délégué du LEEM. (15) Dans ce sens les visiteurs médicaux reçoivent une formation basée sur des techniques de marketing et de psychologie (16) :

#### **- Personnalisation de la visite médicale**

Le CIBLAGE est l'étape préliminaire qui permet d'analyser les habitudes de prescription des médecins. Les données sont recueillies auprès du GERS (Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques) et permettent ainsi de savoir si le médecin est déjà prescripteur/gros prescripteur et ainsi d'adapter le discours.

La SEGMENTATION classe les médecins en fonction de leur vision et de leur contact avec la visite médicale. Cela permet une nouvelle fois d'adapter le discours afin

de mieux faire passer le message.

Le PROFILING qui est le recueil d'informations au cours des visites médicales permettant ainsi leur réutilisation ultérieure afin d'établir une relation de confiance voire amicale.

- Les « cadeaux »

Cette pratique est aujourd'hui interdite, depuis la loi dite « anti-cadeau » (loi n° 93-121 du 27 janvier 1993 consolidée par la loi « Bertrand » loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011)(17). Mais cette loi autorise toujours les avantages de valeur négligeable. Bien que cette notion soit floue, elle permet la délivrance de stylos, carnets et autres objets qui permettent un rappel quotidien de la marque aux professionnels. Ces méthodes ont prouvé leur efficacité dans de nombreuses études.(18–20)

De plus en dehors des cadeaux matériels, les laboratoires peuvent proposer la prise en charge de frais de repas, des invitations à des congrès, voire la participation à des essais cliniques rémunérés, même si ces participations doivent rester de l'ordre du « raisonnable ».(21)

L'impact psychologique de ces avantages, même s'il est souvent inconscient, est bien présent. Il repose sur le principe de réciprocité qui rend les professionnels « redevables » des représentants voir des laboratoires. (22)

Une des problématiques de ces visites est la pertinence et l'exhaustivité des données délivrées. La signature de « La charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments » (23) en 2014 entre le CEPS et LEEM a étendu le cadre entourant la visite médicale. Elle confirme l'interdiction de délivrer des cadeaux mais aussi la remise d'échantillons gratuits. Elle consolide l'interdiction de promouvoir les traitements en dehors des AMM et oblige les visiteurs à faire remonter l'information s'ils entendent parler de l'utilisation du produit en dehors de son AMM. Déjà depuis ses précédentes versions, cette charte oblige les visiteurs à

délivrer des informations sur tous les aspects réglementaires, pharmaco-thérapeutiques et médico-économiques relatifs au médicament présenté : (24)

- indications thérapeutiques de l'AMM,
- posologies (en particulier les posologies pédiatriques si elles existent),
- durées de traitement,
- effets indésirables,
- contre-indications,
- interactions médicamenteuses et éléments de surveillance,
- conditions de prescription,
- prix et modalités de prise en charge (indications remboursées aux assurés sociaux et taux de remboursement),
- inscription sur les listes des médicaments coûteux hors groupes homogènes de séjours pour les médicaments à usage interne et des médicaments rétrocédables délivrés par la pharmacie de l'établissement de santé à des patients ambulatoires.

Ils sont en outre obligés de délivrer aux professionnels de santé un document au préalable validé par l'ANSM comprenant :

- Le RCP (résumé des caractéristiques du produit)
- L'AMM;
- Les prix de vente si médicament remboursé;
- Les taux de remboursement par l'Assurance Maladie;
- L'avis rendu par la Commission de la transparence : le SMR et l'ASMR (Service Médical Rendu et Amélioration du Service Médical Rendu)

Malgré tout cet encadrement, les visites médicales sont rarement exhaustives et les représentants « omettent » souvent certaines informations. Ainsi selon la revue Prescrire qui a réalisé un recueil sur 15 ans entre 1991 et 2005 (25) (et donc avant les principales chartes) les indications différaient des RCP de 25 à 30%, les contre-indications et les effets indésirables manquaient dans plus de 30% des cas. Dans une étude de 2006 (26) les indications mentionnées étaient non conforme à l'AMM dans 24% des cas, les contre-indications étaient exposées dans seulement 20% des cas et

l'avis de la Commission de Transparence (ASMR) était remis spontanément dans seulement 4% des cas.

On peut cependant imaginer que l'application des différentes versions de la charte de l'information promotionnelle a pu améliorer le contenu des visites médicales.

## 1.2 Les experts

Afin d'inciter les professionnels à prescrire leurs spécialités, les laboratoires utilisent régulièrement les autres professionnels comme exemple voir comme référence. Mais ceux-ci ne sont pas toujours dénués de conflits d'intérêt.

Pour définir le conflit d'intérêt (CI) il est nécessaire de préciser la notion de lien d'intérêt qui est un avantage alloué à un professionnel de santé « sans contrepartie ».  
(27)

Le conflit d'intérêt intervient lui, selon formindep (28), lorsque le jugement d'un professionnel de santé est altéré par un sujet d'intérêt secondaire (gains financiers, avantages pour la carrière, mérite personnel ou même avantages pour l'entourage).

Ces professionnels ne seront donc plus objectifs, que cela soit conscient ou non, et influera sur leurs prises de décisions. Mais parfois ces décisions peuvent avoir de grandes conséquences, notamment lorsqu'elles influent sur la pratique de nombreux autres professionnels :

- les leaders d'opinion

Les leaders d'opinion sont pour la plupart des médecins hospitaliers, universitaires, qui sont souvent considérés comme référents dans leurs domaines. L'influence repose sur le principe « d'appel à l'autorité » et « d'appel à la modestie », ce qui amènera les autres médecins à reproduire les mêmes comportements et donc les mêmes prescriptions.(22)

Ces leaders sont une cible privilégiée des EP et ont un véritable poids dans leurs techniques marketings.(29,30)

- les recommandations d'experts

Ces mêmes leaders d'opinion font parfois parti de groupes de travail permettant de mettre au point des guides pour la pratique, des conduites à tenir dans certaines pathologies. L'histoire nous a montré que de tels experts ne sont pas toujours dénués de conflits d'intérêt. Ainsi la Haute Autorité de Santé (HAS) s'est vue imposer par le Conseil d'Etat de retirer en 2011 deux de ses recommandations (sur le diabète de type 2 et sur la maladie d'Alzheimer) au vu de la mauvaise gestion des conflits d'intérêts. Les données relatives aux liens d'intérêts de plusieurs experts n'étaient pas accessibles, ne permettant pas d'évaluer la présence de conflits. La présence de conflits d'intérêt considérés comme majeurs n'a pas été prise en compte.(31)

- le ghost-writing (écrivain fantôme)

Afin de donner plus de crédit à une publication, les laboratoires pharmaceutiques écrivent eux-mêmes des études et ne déposent pas le nom du ou d'un des rédacteurs (écrivain fantôme) afin de ne pas révéler leur présence au sein de l'étude. Ils les publient sous le nom de praticiens, souvent des universitaires, qui n'ont pas ou très peu participé à l'étude, afin de donner une légitimité aux travaux.(22,32)

- l'influence hospitalière

L'influence de l'Hôpital sur les praticiens libéraux s'opère à plusieurs niveaux. Tout d'abord comme vu précédemment les praticiens hospitaliers sont souvent considérés comme des experts et leurs pratiques suivies comme des leaders d'opinion. De plus les prescriptions de sortie d'hospitalisation qu'ils réalisent sont souvent reconduites par les médecins libéraux une fois le patient sorti de l'hôpital. Dans cette optique les EP baissent considérablement les prix pour les officines hospitalières afin d'obtenir le marché.(33) Enfin, être référencé dans un hôpital universitaire permet de toucher les étudiants et donc directement les futurs médecins plus précocement dans leur carrière et ainsi les voir reproduire ces prescriptions par habitude.



### I.3 La communication

#### - Publicité pour les professionnels de santé

Comme toutes les grandes entreprises, les firmes pharmaceutiques utilisent des campagnes de promotion publicitaire. Nous avons déjà abordé la VM comme technique de communication mais les laboratoires pharmaceutiques utilisent aussi la publicité afin de toucher les prescripteurs. On peut la retrouver sous plusieurs vecteurs : essentiellement dans la presse médicale mais aussi par courrier postal ou électronique, ou encore dans les logiciels d'aide à la prescription.

Cette publicité a montré ses preuves mais il faut rester vigilant car les données transmises sont souvent incomplètes ou biaisées. Les marqueurs sont souvent non pertinents, les effets indésirables non mentionnés ou dissimulés et les références souvent opaques.(22,27)

#### - Biais de publication

Selon les déclaration d'Helsinki « les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs doivent être publiés ou rendus publics par un autre moyen ». (34) Cependant les firmes pharmaceutiques multiplient les études afin de mettre en avant les résultats positifs (partant du principe qu'en multipliant les essais, on finit bien par trouver des résultats positifs), et les publient préférentiellement. Les études négatives de leur point de vue ne seront soit pas accessibles soit non publiées ou encore tournées de façon avantageuse.

#### - Campagnes grand public

En France il est interdit de réaliser des campagnes de publicité au grand public (hormis pour les médicaments non-remboursables non soumis à prescription). Mais les EP contournent cette législation en proposant des campagnes publicitaires de « sensibilisation ». Ainsi la petite mention « parlez-en à votre médecin » ou l'orientation vers un site internet du laboratoire, permet aux EP de recruter une grande proportion de patients supplémentaires et augmente ainsi les ventes des médicaments sans jamais le mentionner directement.(22)

Un autre levier utilisé par les EP pour toucher les patients est le financement des associations de patients. Bien qu'un geste généreux, il ne reste pas dénué d'intérêt. On voit bien la difficulté de rester objectif ensuite dans l'information qui est relayée par ces associations. Les EP participent aussi au financement des programmes d'éducation thérapeutique, leur permettant d'avoir une influence sur l'élaboration et le contenu de ces programmes.

#### - Financement des formations

En France, les médecins sont soumis à une obligation de renouvellement des connaissances appelée Développement Professionnel Continu (DPC). Afin de le leur permettre, il a été mis en place la Formation Médicale Continue (FMC) qui consiste à proposer aux médecins la participation à des formations sous forme de cours, de congrès ou autres. Cependant, il n'existe que peu de programmes de FMC indépendants, une grande partie est financée par l'IP. On y voit passer des experts payés par les EP et les informations sont parfois biaisées et les effets sur les ventes sont démontrés.(22)

Afin de préserver les étudiants en médecine de l'influence précoce des EP, la loi « Ma santé 2022 » votée en juillet 2019 (35), interdit le financement de formations des étudiants par les entreprises pharmaceutiques, celles-ci ne pourront plus prendre en charge les frais de participation/séjour/transport aux congrès et autres formations hors universitaires.

Bien que confrontés quotidiennement à l'influence de l'IP par tous ces moyens, les professionnels de santé n'en ont la plupart du temps pas conscience, se jugeant capables de rester indépendants. Mais bien souvent ils jugent leurs collègues sujets à cette influence. C'est ce que les psychologues appellent le sentiment de « l'unique invulnérabilité ». (36)

Cependant on voit que cette influence est bien présente sur les prescriptions des médecins.

## II Impact sur les prescriptions

De nombreuses études ont montré l'impact de la promotion pharmaceutique sur les prescriptions des médecins. La délivrance de cadeaux, bien que réglementée aujourd'hui, a montré son impact sur les prescriptions. Selon une revue de la littérature de 2000 aux Etats-Unis, recevoir des cadeaux de la part des EP augmente les prescriptions du médicament « sponsor » et le contact avec des représentants des EP augmente la fréquence des prescriptions non-rationnelles. (19)

Selon le guide de l'OMS, les campagnes publicitaires ont un réel impact avec des augmentations nettes des prescriptions. (22) On peut le voir dans l'étude du CREDES avec une forte augmentation des prescriptions de macrolides après investissements promotionnels des laboratoires. (37)

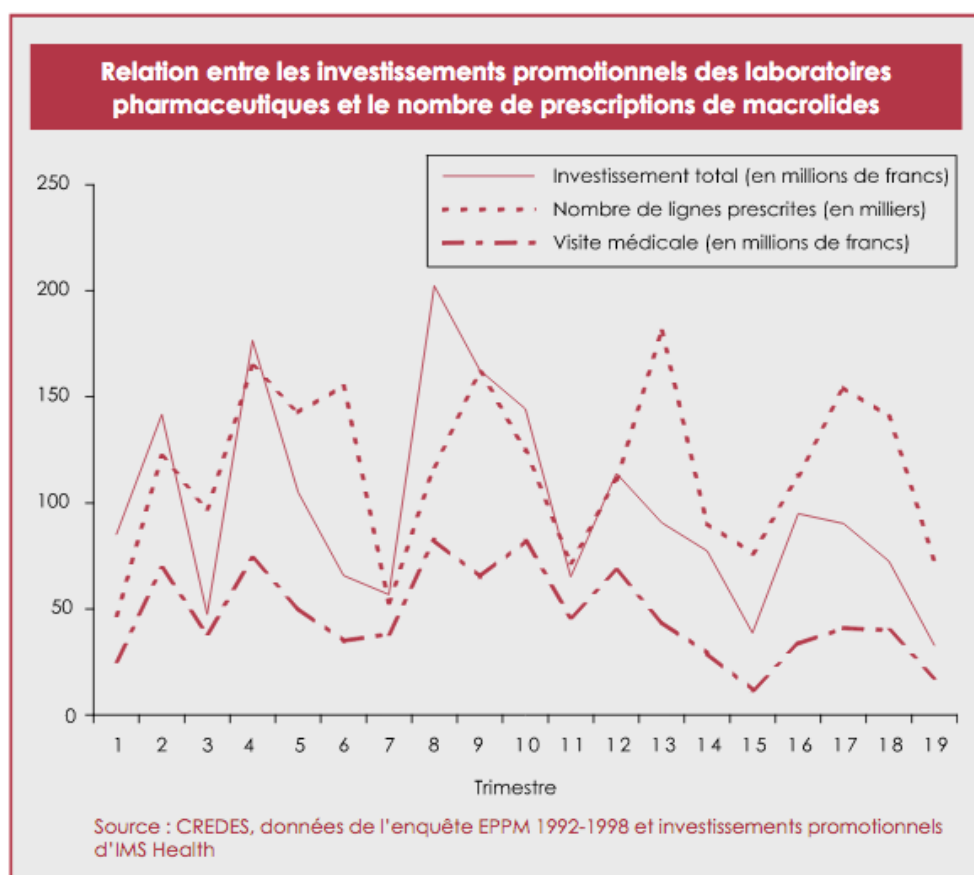


Figure 1

Dans une revue de la littérature, on retrouve majoritairement après une exposition à la promotion pharmaceutique, une augmentation de la fréquence de prescription ainsi qu'une augmentation des ventes de ces médicaments, mais aussi une baisse de la qualité des prescriptions et une augmentation des coûts de prescription. (38)

Le travail de Foisset E réalisé sur des médecins généralistes en Bretagne met en évidence une augmentation du nombre et des coûts de prescription en fonction du nombre de visiteurs médicaux reçus. (39) Ainsi les coûts moyens de prescription par acte variaient de 50,6€ à 68,9€. Le nombre moyen de spécialités prescrites par ordonnance variée de 2,9 à 3,6 en fonction du nombre de visiteurs médicaux reçus.

L'étude réalisée par Goupil et al sur les médecins généralistes français, montre que le montant des prescriptions des médecins ayant reçu plus de cadeaux de la part des EP est plus élevé (de 45,8€ par acte à 53,2€ dans le groupe des médecins recevant plus de 1 000€ d'avantages de la part des EP), qu'ils prescrivent plus de benzodiazépines, plus de vasodilatateurs et plus de sartans en comparaison aux IEC. Ils prescrivent aussi moins de génériques dans les antibiotiques, dans les anti-hypertenseurs et dans les statines. (40)

### **III Règlementation et outils en place**

La France a commencé à légiférer sur la question des liens entre l'IP et les professionnels de santé depuis plus de 80 ans, mais c'est surtout depuis 1993 avec la loi DMOS dite « loi anti-cadeau » (41) que la réglementation a avancé. Depuis, elle a été modifiée à de nombreuses reprises. Récemment la loi « Ma Santé 2022 » a été votée (juillet 2019) (35) et amène de nouvelles modifications notamment concernant les étudiants.

Actuellement il est interdit aux professionnels de santé de recevoir des avantages en espèces ou en nature de quelque forme que ce soit. Il est aussi interdit aux entreprises commercialisant des produits ou des prestations remboursées ou non de proposer ces avantages. On note cependant quelques dérogations :

- « la rémunération des activités de recherche
- le don et libéralités destinés à financer des activités de recherche ou consenties à des associations de professionnels de santé et des étudiants (sous réserve que l'objet de l'association soit en rapport avec leur activité professionnelle)
- le financement d'actions de formation professionnelle ou de développement professionnel continu
- les hospitalités offertes lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel ou scientifique dès lors que cette hospitalité est d'un niveau raisonnable, strictement limitée à l'objectif principal de la manifestation. »

Depuis juillet 2019, la nouvelle loi « Ma Santé 2022 » exclut de ces dérogations les étudiants en formation initiale. Ainsi les représentants des EP ne pourront plus avoir de contact avec les étudiants. (35)

Il est de plus obligatoire pour les EP de déclarer le montant des avantages octroyés aux professionnels de santé, qu'il s'agisse d'avantages (repas, transport, hébergement...) ou de conventions (contrat avec obligation des 2 parties comme par exemple la participation comme orateur à un congrès). Depuis cet été, ces conventions devront faire l'objet d'une autorisation préalable des instances ordinales, là où leurs avis n'étaient jusqu'à présent non-contraignants.(42)

Ces données sont accessibles depuis 2014 sur le site :

[www.transparencesantegouv.fr](http://www.transparencesantegouv.fr). (43)

## IV Circuit du médicament (AMM, SMR, ASMR)

Après les phases d'essai clinique, pour pouvoir mettre sur le marché français un médicament, celui-ci doit obtenir son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). C'est l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) qui évalue le dossier fourni par l'EP et qui délivre son autorisation. L'AMM peut aussi être obtenue à l'échelle européenne auprès de l'EMA (Agence Européenne du Médicament). (28)

Une fois cette autorisation obtenue, c'est la Commission de Transparence de la HAS qui statue sur les niveaux de SMR et d'ASMR.

Le SMR reflète l'intérêt du médicament dans une pathologie. Il prend en compte la gravité de la pathologie, l'efficacité et les effets indésirables du médicament, la place du médicament au regard des autres thérapeutiques existantes et son intérêt pour la santé publique. (44)

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

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

L'ASMR correspond au progrès thérapeutiques apportés par le médicament au regard des thérapeutiques déjà existantes.

En fonction de l'appréciation, plusieurs niveaux d'ASMR ont été définis :

- ASMR I, majeure,
- ASMR II, importante,
- ASMR III, modérée,
- ASMR IV, mineure,
- ASMR V, inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Ces 2 données sont très utiles pour aider les professionnels à évaluer l'arrivée d'un nouveau médicament sur le marché, mais elles sont souvent « omises » par les visiteurs médicaux lors de leur présentation. (25,39)

Il faut rappeler qu'un niveau de SMR insuffisant n'équivaut pas forcément à une inefficacité, il peut aussi correspondre à un manque de preuve de celle-ci.

Ensuite c'est l'Union National des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui statue sur le taux de remboursement du médicament en fonction des évaluations précédentes. C'est enfin au CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) d'établir le prix du médicament après négociations auprès de l'EP.

Comme rappelé précédemment, les EP ont réussi par le passé à influencer ces processus (affaire du Mediator® ou recommandations HAS retirées). Même si des efforts sont faits pour écarter les conflits d'intérêt, les professionnels doivent garder un regard critique sur ces certifications.

## **V La FACRIPP**

De nombreuses études ont montré que les étudiants étaient exposés très tôt à cette promotion et les influences ont montré des impacts sur leurs comportements. (20,45,46) Dans une étude française menée à Tours, 93% des étudiants en 3ème cycle avaient déjà été exposés à un visiteur médical et 90% avaient déjà reçu une plaquette de présentation de médicament. (47) Dans la population ayant reçu la formation, il a été mis en évidence que 55% des étudiants avait déjà eu contact avec un visiteur médical avant le 3ème cycle et 83% de la population a été exposée pendant le 3ème cycle à l'ensemble des facteurs promotionnels pour lesquels ils ont été interrogés (remise d'un support éducatif, rencontre d'un visiteur médical, remise de matériel médical ou non, participation à des soirées, séminaires, repas, petits-déjeuners ou « hospitalités », financées par l'IP) (10).

De nombreux travaux ont eux aussi montré le déficit de formation des étudiants dans ce domaine.(48–50) Une étude française réalisée par Dugarry A (9) retrouve que 27% des Facultés de médecine en France proposent une formation obligatoire aux étudiants de 3ème cycle de médecine générale, 27% un enseignement facultatif et 11% une formation obligatoire et facultative. Dans la même étude, 5% des facultés proposent un enseignement obligatoire et 30% un enseignement facultatif au cours du 2ème cycle des études médicales.

Le projet FACRIPP a pour objectif de créer un enseignement visant à sensibiliser aux techniques de promotion pharmaceutique et aux problématiques de conflit d'intérêt à la Faculté de Médecine de Bordeaux. Cette formation concerne pour l'instant uniquement les étudiants de 3ème cycle du DES (Diplôme d'Etudes Spécialisées) de médecine générale. Elle a été délivrée à titre expérimental à un groupe d'internes au titre d'un module complémentaire.

La conception de la formation a été le travail de Lalanne R. (10) Elle était composée de 6 grands thèmes :

I- Identifier les techniques marketing influençant l'usage des médicaments dans sa pratique quotidienne.

- Groupe d'échange de pratiques
- Lecture critique d'article

II- Communiquer avec un visiteur médical.

- Analyse d'une vidéo mettant en scène un visiteur médical et un interne
- Débat « Dois-je avoir ou non des contacts avec les visiteurs médicaux ? »

III- Prendre une décision adaptée : juger la sécurité et l'efficacité d'un traitement.

- Diaporama sur le circuit des médicaments
- Analyse critique de supports publicitaires
- Cas clinique sur la pharmacovigilance



IV- Maîtriser et appliquer les dispositions réglementaires en matière de gestion des liens d'intérêts et de régulation de la promotion pharmaceutique.

- Groupe de réflexion sur les liens d'intérêt
- Diaporama sur la régulation de la promotion pharmaceutique
- Analyse critique d'une politique coercitive
- Cas clinique portant sur la prescription en DCI (Dénomination Commune Internationale)

V- Evaluer sa pratique : identifier les conflits d'intérêts dans sa pratique quotidienne, organiser sa formation continue.

- Jeux de rôle selon la technique de l'ARC (Apprentissage du Raisonnement Clinique) sur l'interaction patient-médecin
- Analyse critique d'un programme de congrès
- Analyse critique de site internet d'information médicale
- Diaporama sur « Formation indépendante » et « Recommandation »

VI- Analyse transversale des moyens d'influence au travers des affaires médiatiques ayant révélé des conflits d'intérêt.

- Diaporama sur des « Affaires médiatiques »
- Analyse vidéo d'un reportage « Les Médicamenteurs »

# **MATERIEL ET METHODE**

## **I Question de recherche et hypothèse**

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact de la FACRIPP et donc de juger si les internes formés sont plus indépendants vis à vis de l'industrie pharmaceutique.

Afin d'évaluer cette influence, il a été choisi d'étudier leurs prescriptions à distance de la formation.

L'hypothèse de départ est que les internes formés sont plus indépendants face à la promotion des laboratoires pharmaceutiques en comparaison à une population d'internes témoins.

## **II Type d'étude**

Il s'agit d'une étude analytique quantitative de cohorte rétrospective.

## **III Population**

### **III.1 Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion ont été déterminés en amont de l'étude par les concepteurs de ce module.

La population analysée dans cette étude a été préalablement sélectionnée au cours des précédents travaux de la FACRIPP constituant deux groupes : un groupe de sujets formés et un groupe de sujets témoins. Les sujets ont été sélectionnés parmi la promotion d'étudiants de Médecine Générale de 3ème cycle en 6ème semestre à la faculté de Bordeaux sur l'année 2015-2016.

Il s'agissait d'internes en stage au CHU et SASPAS en Gironde, ayant accepté de participer à l'étude sans savoir s'ils feraient partis du groupe « témoin » ou du groupe « formé ».

Les internes en stage ne permettant pas un recueil de prescriptions n'avaient pas été sélectionnés, soit dans les services suivants : Réanimation, CAUVA (Centre d'Accueil d'Urgence des Victimes d'Aggression), Soins Palliatifs, SMUR (Service Mobile d'Urgence et de Réanimation), Pôle Médico-Judiciaire, USIC (Unité de Soins Intensifs Cardiologiques) et Service Santé Voyage. Ce critère avait été choisi initialement par le groupe de travail car il avait été question d'analyser les prescriptions préformation.

Afin d'obtenir un nombre similaire d'internes en SASPAS et en stage hospitalier, un chercheur a réalisé une séquence d'allocation de randomisation par tirage aléatoire des internes en stage hospitalier.

Les sujets ont été contactés par téléphone pour obtenir leur consentement par un représentant du Département de Médecine Générale de l'Université de Bordeaux.

Une fois tous les sujets recrutés, une séquence d'assignation au groupe « formé » ou « témoin » a été réalisée par le premier chercheur sous la forme d'une randomisation simple sans remise, en deux groupes, stratifiée sur le lieu de stage en regroupant les services n'ayant qu'un seul interne ensemble.

Le groupe « formé » a pu bénéficier de la formation à titre de module complémentaire, les cours se sont déroulés les 5 janvier et 1er mars 2016.

### III.2 Critères d'exclusion

Les sujets ne présentant pas une activité de Médecine Générale libérale ou ne permettant pas le recueil d'ordonnances au moment du recueil ont été exclus.

## IV Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le nombre de médicaments prescrits par consultation.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- le niveau de SMR des médicaments prescrits : les médicaments à SMR inférieur ou égal à 4 étaient considérés comme « pertinents » et les médicaments à SMR supérieur à 4 comme « insuffisants ».
- les liens d'intérêts déclarés publiquement

## V Recueil

### V.1 Période

Les ordonnances récupérées ont été réalisées au cours de trois journées de remplacement du mois de février 2017. Le recueil s'est déroulé de septembre 2018 à août 2019. Les sujets ont été contactés et informés du recueil après cette période et n'étaient donc pas au courant au moment de la rédaction des ordonnances.

## V.2 Méthode

Les périodes et lieux de remplacements ont été récupérés auprès des sujets. Les ordonnances ont été recueillies auprès des médecins généralistes remplacés, soit par le sujet lui-même, soit par le médecin remplacé ou par le secrétariat de ce dernier.

Toutes les données concernant l'identité des patients (nom, prénom, âge, sexe, date de naissance) présentes sur les ordonnances devaient être supprimées avant d'être transmises.

Il a été analysé les prescriptions de médicaments uniquement, ne prenant donc pas en compte les ordonnances d'examens complémentaires, de traitements paramédicaux et les certificats. De plus sur ces ordonnances n'ont pas été comptés les prescriptions de vaccins, les soins locaux tels que désinfectants et pansements.

Les niveaux de SMR des médicaments ont été récupérés sur la Base de Données Publique des Médicaments sur le site internet du ministère des Solidarités et de la Santé <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. (51) Les analyses des prescriptions ont été réalisées par l'investigateur de juin à août 2019. Pour chaque médicament il a été enregistré le plus haut niveau de SMR quelle que soit l'indication de prescription. Les médicaments obtenaient une note de 1 à 5 en fonction de leur SMR respectivement de type « Majeur », « Important », « Modéré », « Faible » et « Insuffisant ». Pour les médicaments ne présentant pas de SMR la valeur 99 leur a été attribuée.

Les données des liens d'intérêt des sujets ont été récupérées sur la Base Transparence Santé sur le site internet du ministère des Solidarités et de la Santé :

<https://www.transparence.sante.gouv.fr/>. (43)

La période choisie était du 2<sup>nd</sup> semestre 2016 au 1<sup>er</sup> semestre 2019 afin de ne pas inclure les années antérieures à la formation.

## VI Analyse statistique

### VI.1 Calcul du nombre de consultations nécessaires

Aucune autre étude du genre n'a été retrouvée dans la littérature. Afin d'établir le nombre de consultations nécessaires pour obtenir un résultat significatif, il a été choisi comme base de calcul le nombre moyen de médicaments par consultation de médecine générale en France, soit 2,9 (retrouvée dans une étude de la DREES (Direction la Recherche, des Etudes, de l'évaluation et des Statistiques) (52)) car il n'a pas été retrouvé de données spécifiques aux médecins remplaçants.

De même il a été fixé arbitrairement qu'une baisse du nombre moyen de médicaments par ordonnance à 2,5 serait significatif.

Un risque de première espèce  $\alpha$  a été fixé à 5%, ainsi qu'un risque de deuxième espèce  $1 - \beta$  à 80%.

Le nombre de consultations nécessaires, calculé à l'aide des outils de calcul du site BiostaTGV (53) (pour un écart type dans la population retrouvé à 1,2 (52)), était de 284.

### VI.2 Matériel d'analyse

Une analyse descriptive a été réalisée afin de décrire les caractéristiques des consultations dans chaque groupe (« Formé » et « Témoin »). Les variables quantitatives (nombre de médicaments par consultation et nombre de médicaments à SMR insuffisants) étaient exprimées par la moyenne, l'intervalle de confiance à 95% et l'erreur standard. La variable qualitative / catégorielle (consultation sans prescription (oui/non)) était exprimée à partir des pourcentages et de l'intervalle de confiance à 95%.

Concernant les variables sur les médecins : Nombre d'intérêts et valeurs des intérêts, une analyse descriptive a été réalisée afin de décrire les caractéristiques des consultations dans chaque groupe (« Formé » et « Témoin »). Les variables quantitatives

(Nombre d'intérêts et valeurs des intérêts) sont décrites grâce à leurs paramètres de position (moyenne et médiane) et de dispersion (écart-type). L'intervalle de confiance à 95 % de la moyenne est calculé grâce à la loi de Student.

Des analyses bivariées ont été réalisées en fonction du groupe. Le nombre de médicaments et le nombre de médicaments à SMR insuffisants ont été analysés par des tests de student. La variable consultation sans prescription a été analysée par un test du Chi2.

Les analyses descriptives et bivariées ont été pondérées par le nombre de consultations par médecins grâce à la fonction svydesign du package R "survey".(54)

Les analyses ont été réalisées à partir du logiciel R version 3.5.1.(55)

## **VII Aspect réglementaire**

L'étude a fait l'objet d'une déclaration CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) qui a été classée sans suite du fait de l'absence de recueil de données personnelles sur les patients.

# **RESULTATS**

## **I Population**

La description de la population est résumée dans le diagramme de flux (Figure 2)

### **I.1 Population initiale**

Les sujets ont été sélectionnés parmi la population d'interne de médecine générale de la faculté de Bordeaux en 6ème semestre sur la CPL (Commission Pédagogique Locale) de Bordeaux. Cette population comptait 79 internes avec 19 en SASPAS et 60 en stage hospitalier.

Huit internes n'ont pas été inclus car étant en stage dans des services ne permettant pas le recueil de données (2 en soins palliatifs, 2 au pôle médico-judiciaire, 1 au SMUR, 1 aux USIC, 1 au service de santé-voyage et 1 en réanimation).

Vingt-six sujets ont été exclus par randomisation aléatoire.

A ce stade la population comptait 19 sujets en SASPAS et 26 en stage hospitalier. Après appel téléphonique, 1 sujet en SASPAS et 5 en stage hospitalier ont refusé de participer à l'étude (refus pour cours de Master 2 en parallèle pour l'interne de SASPAS, 1 pour cours de DU (Diplôme Universitaire) simultané, 2 préféraient participer aux cours de DES et 2 étaient en congé maternité) et 1 sujet en stage hospitalier n'a pu être joint.

Après allocation par tirage au sort en s'assurant d'un même nombre de stage SASPAS dans chaque groupe il a été obtenu les 2 groupes « formé » et « témoin »



comportant chaque 19 sujets dont chacun 9 en stage SASPAS.

## I.2 Population de l'étude

Après la phase de recueil, la population finale de l'étude comportait 17 sujets soit 44,7% de la population initiale et 21 sujets ont dû être exclus. Le groupe « formé » comptait 8 sujets dont 3 en stage SASPAS et 5 en stage hospitalier. Le groupe « témoin » comptait 9 sujets dont 5 en stage SASPAS et 4 en stage hospitalier.

Deux sujets ont été exclus pour cause de non-réponse (1 dans chaque groupe).

Sept sujets ont été exclus car travaillant dans un service (4 dans le groupe « formé » et 3 dans le groupe « témoin »).

Sept sujets ont été exclus car les ordonnances n'étaient pas récupérables (4 dans le groupe « formé » et 3 dans le groupe « témoin ») : 2 pour données inaccessibles (problème informatique et départ à la retraite), 3 pour ordonnances manuscrites, 2 car travaillaient en dispensaire en Nouvelle Calédonie .

Quatre sujets ont été exclus car ne travaillant pas sur la période de recueil (1 dans le groupe « formé » et 3 dans le groupe « témoin »).

Un sujet a été exclu par refus du médecin remplacé de fournir les données.

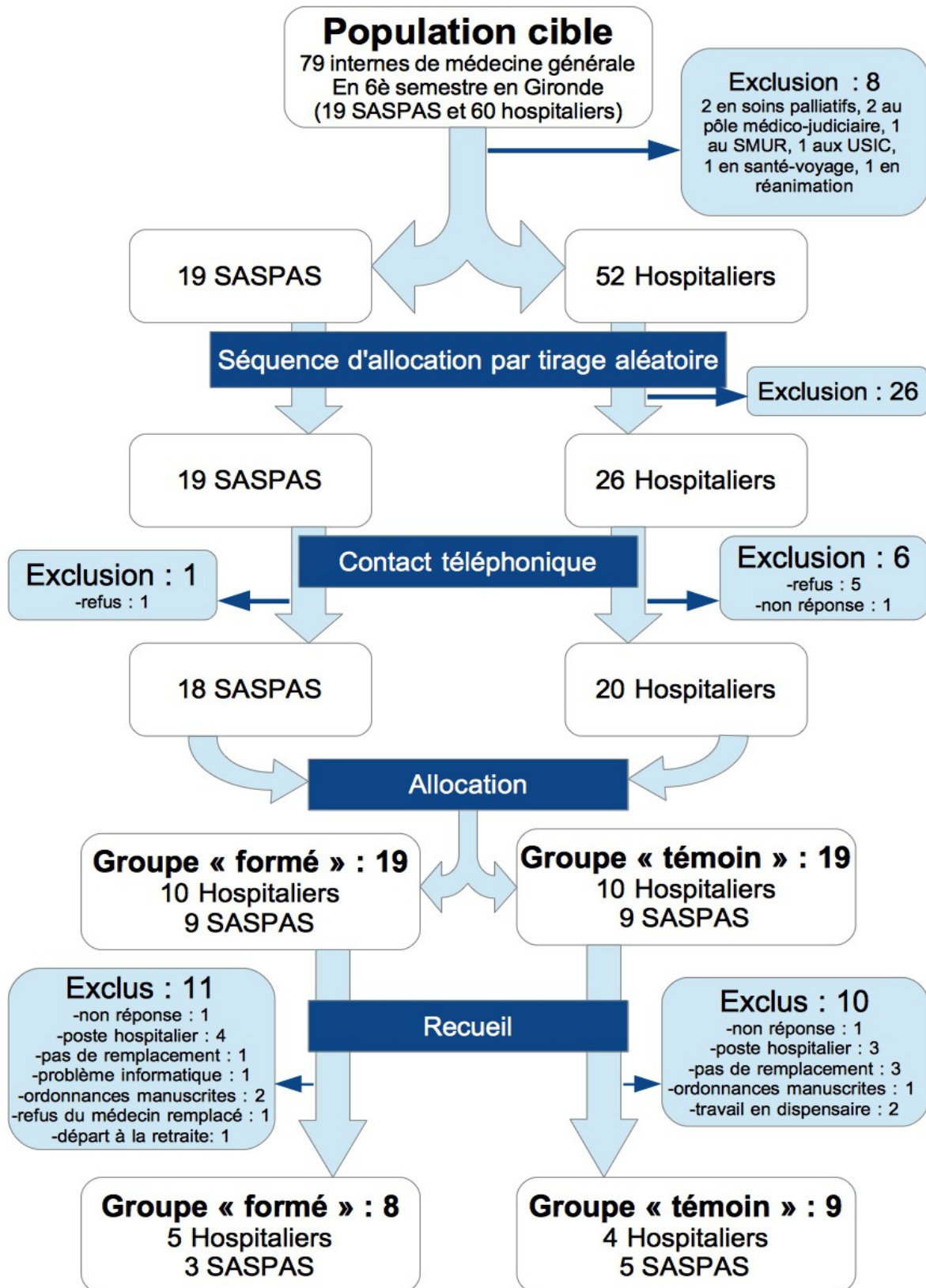


Figure 2 : Diagramme de flux

## II Données

Au total 755 consultations ont été étudiées avec 627 ordonnances. Le nombre de médicaments analysé était de 1840, dont 1009 dans le groupe « formé » et 831 dans le groupe « témoin ». Le nombre de consultations allait de 6 (1 sujet ayant travaillé seulement 1/2 journée) à 73.

Les données sont décrites dans le tableau ci-dessous.

|                                      | Groupe « formé » | Groupe « témoin » | Total  |
|--------------------------------------|------------------|-------------------|--------|
| Nombre de consultations              | 406              | 349               | 755    |
| Nombre d'ordonnances                 | 334              | 293               | 627    |
| Consultations sans ordonnance        | 72               | 56                | 128    |
| Nombre de médicaments                | 1009             | 831               | 1840   |
| Médicaments par ordonnance           | 3,02             | 2,84              | 2,93   |
| Médicaments à SMR insuffisant        | 82               | 79                | 161    |
| Médicaments pertinents               | 927              | 752               | 1679   |
| Proportion de médicaments pertinents | 91,90%           | 90,5              | 91,12% |
| Nombre de liens d'intérêt            | 20               | 14                | 34     |
| Valeurs des liens d'intérêt          | 745              | 571               | 1316   |

## II.1 Critère principal

Sur l'ensemble de l'échantillon le nombre de médicaments par consultation était de 2,44. Dans le groupe « formé », le nombre de médicaments par consultation était de 2,49 contre 2,38 dans le groupe « témoin ».

En analyse bivariée, les 2 groupes ne présentent pas de différence significative sur le nombre de médicaments par consultation, la différence de moyenne était de -0,104 (IC 95% : 0,711 ; 0,503 ; pvalue: 0,741).

|                              | Total |             |      | Groupe « formé » |             |      | Groupe « témoin » |             |      | p    |
|------------------------------|-------|-------------|------|------------------|-------------|------|-------------------|-------------|------|------|
|                              | Moy   | [IC 95%]    | ES   | Moy              | [IC 95%]    | ES   | Moy               | [IC 95%]    | ES   |      |
| Médicaments par consultation | 2,44  | 2,11 ; 2,77 | 0,16 | 2,49             | 1,92 ; 3,05 | 0,23 | 2,38              | 1,86 ; 2,90 | 0,22 | 0,74 |

Moy : Moyenne

ES : Erreur Standard

p: pvalue

## II.2 Critères secondaires

### II.2.1 Niveau de SMR

Sur l'ensemble des sujets 161 médicaments à SMR insuffisants ont été prescrits, soit 0,21 par consultation, dont 82 dans le groupe « formé » et 79 dans le groupe « témoin ». On retrouve dans le premier groupe 0,2 médicaments à SMR insuffisant par consultation contre 0,23 dans le second.

En analyse bivariée les 2 groupes ne présentent pas de différence significative avec une différence de moyenne de 0,024 (IC 95% : -0,070 ; 0,119 ; pvalue : 0,621).

|                               | Total |             |      | Groupe « formé » |             |      | Groupe « témoin » |             |      | p    |
|-------------------------------|-------|-------------|------|------------------|-------------|------|-------------------|-------------|------|------|
|                               | Moy   | [IC 95%]    | ES   | Moy              | [IC 95%]    | ES   | Moy               | [IC 95%]    | ES   |      |
| Médicaments à SMR insuffisant | 0,21  | 0,16 ; 0,26 | 0,02 | 0,2              | 0,14 ; 0,27 | 0,03 | 0,23              | 0,13 ; 0,33 | 0,04 | 0,62 |

Moy : Moyenne

ES : Erreur standard

p: pvalue

### II.2.2 Liens d'intérêt

Trente quatre liens d'intérêt déclarés ont été recueillis dans l'ensemble de la population pour une valeur totale de 1316 €. Dans le groupe « formé », on compte 20 liens d'intérêt (soit 2,5 liens en moyenne par sujet) contre 14 dans le groupe « témoin » (soit 1,56 liens par sujet).

Après analyse par le test de Student on ne retrouve pas de différence significative entre les 2 groupes (pvalue : 0,4404).

Dans le groupe « formé » la valeur des liens était de 745 € (soit en moyenne 93,12 €) contre 571 € (soit en moyenne 63,44 €).

Après analyse par le test de Student on ne retrouve pas de différence significative entre les 2 groupes (pvalue : 0,5498).

|                            | Total |              |     |      | Groupe « formé » |              |     |       | Groupe « témoin » |              |     |      | p    |
|----------------------------|-------|--------------|-----|------|------------------|--------------|-----|-------|-------------------|--------------|-----|------|------|
|                            | Moy   | [IC 95%]     | Méd | ET   | Moy              | [IC 95%]     | Méd | ET    | Moy               | [IC 95%]     | Méd | ET   |      |
| Nombre de liens d'intérêt  | 2     | 0,8 ; 3,3    | 1   | 2,4  | 2,5              | 0,2 ; 4,8    | 1,5 | 2,8   | 1,56              | -0,1 ; 3,2   | 1   | 2,1  | 0,5  |
| Valeur des liens d'intérêt | 77,41 | 27,1 ; 127,7 | 52  | 97,9 | 93,12            | -1,0 ; 187,3 | 56  | 112,6 | 63,44             | -3,5 ; 130,4 | 30  | 87,1 | 0,64 |

Moy : Moyenne

ET : Ecart type

Méd : Médiane

p: pvalue

# **DISCUSSION**

Dans cette étude il n'a pas été retrouvé de différence significative attestant d'un impact de la FACRIPP sur les prescriptions à 1 an des internes formés. Que l'on regarde le nombre de médicaments prescrits, leur niveau de SMR ou même les liens d'intérêt des sujets, aucun critère n'a pu dégager de lien statistique suffisant pour objectiver une différence. Nous ne pouvons donc conclure sur un impact de la formation quelque soit le sens de cet impact. Ces résultats sont probablement liés à la structure de l'étude et au manque de puissance. Nous détaillerons ces limites dans les paragraphes suivants.

## **I Analyse de la méthodologie**

### **I.1 Critère principal**

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact de la FACRIPP. Cette formation ayant pour but de sensibiliser les étudiants aux techniques de la promotion pharmaceutique, il nous a semblé évident d'étudier les prescriptions des médecins. L'objectif de cette promotion réalisée par les EP est d'augmenter les ventes de leurs produits et donc de voir les médecins prescrire leurs médicaments. De nombreuses études ont montré l'impact de campagnes publicitaires sur les ventes de médicaments (22,37), mais aussi le retentissement de l'exposition à des représentants des EP. En effet comme le montre une revue de la littérature (38) une augmentation de la fréquence d'exposition à des représentants pharmaceutiques est corrélée à une augmentation du nombre de médicaments prescrits. Cette donnée est aussi retrouvée dans des travaux français, ainsi dans l'étude de Darribes S (56) les médecins recevant plus de 10 visiteurs médicaux par semaine prescrivent plus de médicaments par ordonnance que les

médecins n'en recevant pas (respectivement 3,38 contre 3,04  $p=0,007$ ). Dans l'étude de Foisset E (39), plus les médecins reçoivent des visiteurs médicaux, plus la probabilité qu'ils prescrivent plus de molécules par ordonnance est forte (3 médicaments par ordonnance si pas de VM contre 3,6 si au moins 1 VM par demi-journée,  $p<0,001$ ).

L'intérêt d'évaluer l'impact de la formation sur les prescriptions est aussi un moyen d'évaluer une amélioration des soins des patients. En effet, la prescription est le lien direct entre l'IP et le patient et les précédents scandales sanitaires nous ont montré les répercussions parfois dramatiques des techniques d'influence utilisées par les EP. D'après le Formindep « la iatrogénie médicamenteuse est responsable selon la Commission Européenne de 200 000 décès chaque année dans l'Union [Européenne]. Ce rapport pointe qu'une majorité d'entre eux sont dus notamment à des prescriptions inadaptées car influencées par le marketing plus que par la science et sont donc totalement évitables. » (28)

L'utilisation du nombre de médicaments prescrits comme critère principal est donc pertinent aussi bien en tant que témoin de l'influence de la promotion pharmaceutique sur les médecins que de leur retentissement sur les patients.

Cependant ce critère est utilisé dans les études pour des médecins installés. L'analyse de cette influence sur les médecins remplaçants n'a, à notre connaissance, jamais été étudiée. Des recherches portant sur les compétences et sur les ressentis des étudiants ont été menés par le passé (48) Ces études utilisaient le plus souvent des questionnaires ou des grilles d'évaluation, mais nous souhaitons garder pour notre travail un critère objectif reflétant l'impact sur les patients.

Il a été choisi de bien analyser les prescriptions par consultation et non pas par ordonnance afin de ne pas exclure les consultations sans prescription. En effet toutes les consultations ne nécessitent pas forcément une prescription de médicament, la consultation pour « rhume » en est un bon exemple. Aucun médicament à visée curative n'existe, mais les laboratoires proposent de nombreux traitements à visée

symptomatique qui ne sont pas toujours sans effet secondaire et dont l'utilité est parfois remise en question. (57) Prendre en compte les consultations sans prescription permet d'inclure dans l'analyse les consultations où l'éducation du patient dispensée par le médecin a permis d'éviter une prescription médicamenteuse non nécessaire.

Afin de permettre une analyse objective ne laissant pas place à une interprétation le choix du nombre de médicaments nous a semblé pertinent. Le recueil s'est fait a posteriori pour d'éviter d'influencer les sujets dans leurs prescriptions : les sujets n'ont pu modifier leurs comportements de prescripteur en se sachant observés (l'effet Hawthorne).

Le recueil rétrospectif n'a pas permis de récupérer l'ensemble des prescriptions constituant un biais de recueil. Les remplaçants travaillant dans un cabinet où les prescriptions n'étaient pas informatisées n'ont pu être inclus (soit 3 sujets). Pour les sujets analysés, les prescriptions manuscrites n'ont pas pu être analysées : nous avons donc écarté les visites à domicile, mais aussi les ordonnances sécurisées qui sont forcément manuscrites, ainsi que les médicaments rajoutés à la main en fin de consultation.

Nous avons choisi de ne pas analyser les vaccins car leur prescription est fixée par le calendrier vaccinal qui ne laisse normalement pas place à interprétation. Cependant il aurait pu être intéressant d'analyser les vaccins ne relevant pas des recommandations nationales obligatoires comme les vaccins contre les papillomavirus ou le vaccin préventif du zona par exemple.

Afin d'analyser le plus possible des ordonnances initiées par les médecins remplaçants, nous avons choisi de recueillir des ordonnances réalisées courant du mois de février 2017. Cette période couvrant les épidémies hivernales permettait plus de prescriptions ponctuelles aux remplaçants (moins de renouvellements, moins dépendants des prescriptions du médecin remplacé). La présence des vacances



scolaires nous a aussi semblé plus propice à des périodes de remplacements. La durée d'approximativement 1an après la formation nous permettait une évaluation à distance de celle-ci.

Nous avons choisi de ne pas écarter les prescriptions provenant de renouvellements d'ordonnance pour 2 raisons : premièrement, distinguer les renouvellements d'ordonnances des prescriptions ponctuelles aurait nécessité un accès aux dossiers médicaux. Or il a été parfois difficile d'obtenir les ordonnances nécessaires à l'étude, il paraissait impossible de demander en plus aux médecins remplacés le caractère ponctuel ou non des traitements, ou même de donner accès à l'investigateur à leurs dossiers médicaux afin de le vérifier. Deuxièmement, il nous a semblé que le médecin remplaçant pouvait aussi influencer sur les prescriptions du médecin remplacé et ajouter ou supprimer des traitements habituels s'il le juge nécessaire, les ordonnances de renouvellement pouvaient aussi avoir un intérêt dans cette étude. Mais des études ont montré que les médecins remplaçants préfèrent le plus souvent suivre les pratiques du médecin remplacé et, en l'absence d'urgence, ne pas réaliser de modifications. (58)

Dans la littérature on retrouve peu d'études analysant le nombre de médicaments par consultation. La plupart des travaux analysent le nombre de médicaments par ordonnance, probablement pour plus de commodité. Effectivement ce sont souvent les prescriptions qui sont analysées par le biais des chiffres récupérés auprès de l'assurance maladie qui ne peuvent donc donner d'information sur les consultations sans ordonnance. Si des recueils d'ordonnances sont réalisés, il n'est pas spécifiquement demandé d'intégrer les consultations sans prescription. On peut retrouver cependant dans une étude de la DREES (52) , réalisée en 2001 chez les médecins généralistes français, que le nombre moyen de médicaments par consultation était de 2,9. Dans notre étude 2,44 médicaments étaient prescrits par consultation. Cette différence importante pourrait être expliquée par l'ancienneté de cette étude. En analysant le nombre moyen de médicaments par ordonnance, notre étude est plus

proche des données de la littérature plus récente. En effet dans notre travail la moyenne du nombre de médicaments par ordonnance était de 2,93 alors qu'il était de 3,04 pour les médecins ne recevant pas de visiteur médical et jusqu'à 3,38 si plus de 10 visiteurs médicaux reçus par semaine dans l'étude de Darribes S (56) et de 3 à 3,6 en fonction du nombre de visiteurs médicaux reçus dans l'étude de Foisset E. (39). Dans l'étude de la DREES citée au dessus on retrouve en revanche un nombre moyen de médicaments par ordonnance de 3,7, ce qui pourrait témoigner d'une tendance à la baisse du nombre de médicaments prescrits par les médecins généralistes français.

Dans notre étude ces résultats encore inférieurs pourraient être en rapport avec la condition de remplaçant de nos sujets (probablement moins de renouvellements d'ordonnance que le médecin remplacé).

## I.2 Critères secondaires

### *I.2.1 Niveau de SMR*

Afin d'analyser la qualité des prescriptions nous avons retenu le score SMR des médicaments, car présentant un reflet de leur efficacité tout en prenant en compte leurs toxicités, les autres thérapeutiques existantes et la gravité de la pathologie (cf introduction). Le score SMR est établi en fonction de l'indication du traitement et la corrélation à leur AMM. De même que pour le caractère ponctuel ou non des traitements, leur indication a été impossible à recueillir en l'absence d'accès au dossier médical. En l'absence de ces données, nous avons choisi de toujours utiliser le niveau de SMR le plus haut de chaque médicament quelque soit son indication. Ce choix peut augmenter artificiellement le niveau de SMR de l'ensemble des prescriptions, il peut donc minimiser un possible impact de la formation. En effet lors de visites de représentants pharmaceutiques, il est parfois proposé des médicaments en dehors de leurs AMM (26). En supposant que la formation ait pu modifier les prescriptions, si celles-ci sont mieux orientées par leurs indications, cet impact n'aura pu être mesuré dans notre étude.

Le seuil de pertinence d'un médicament a été établi au vu de la littérature : les études de l'Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé (IRDES) (59) et de la Société de Médecine Générale (SFMG) (60) ont jugé les médicaments à SMR inférieur à 4 comme « insuffisants ». Ce seuil nous a semblé légitime car excluant les médicaments soit inefficaces, soit manquant de preuve de leur efficacité ou même les médicaments sans SMR.

Dans notre étude la proportion de médicaments à SMR pertinent (inférieur ou égal à 4) est sensiblement supérieure aux valeurs retrouvées dans la littérature. Ainsi selon l'étude de la SFMG, évaluant l'impact de la participation à un groupe de pair chez des médecins généralistes français, ce taux était de 62% contre 91,12% dans notre étude. Dans l'étude de l'IRDES le taux de prescription de médicament à SMR insuffisant chez les médecins généralistes français était de 20% en 2001. Comme expliqué précédemment, cette différence s'explique par la non-corrélation du niveau de SMR à une indication, remontant artificiellement le niveau de SMR des médicaments utilisés.

### *1.2.2 Liens d'intérêts*

L'analyse des liens d'intérêts nous a semblé intéressante pour juger de l'indépendance face aux laboratoires pharmaceutiques. En effet comme nous l'avons vu plus tôt, le fait de recevoir des cadeaux-repas de la part des laboratoires a montré un impact sur les prescriptions. (18-20)

La période durant laquelle les liens d'intérêts ont été étudiés a été choisie de sorte qu'elle ne débute qu'après la formation. Elle prend en compte une partie du dernier stage de l'internat, mais nous avons souhaité conserver cette période car les internes pouvaient choisir de ne pas assister à des événements organisés par les laboratoires pharmaceutiques. On peut noter le biais de recueil pour ce critère car nous sommes dépendants des déclarations réalisées par les laboratoires, cependant celui-ci ne favorise aucun des 2 groupes.

L'analyse n'a pas montré de lien significatif entre la participation à la formation et le nombre et la valeur des liens déclarés. On retrouve globalement une faible participation dans la majorité des cas : en effet on retrouve chez 13 sujets un nombre de liens d'intérêt inférieur ou égal à 2 et inférieur à 100€. Seuls 4 sujets ont plus de liens d'intérêt avec 2 sujets possédant 5 liens (tous les 2 dans le groupe « formé ») et 2 avec 7 liens d'intérêts (1 dans chaque groupe). Ces 4 sujets rassemblent à eux seuls plus des 2 tiers des liens en nombre et en valeur. L'échantillon étant de petite taille, l'impact de ces 4 sujets sur les moyennes est grand d'autant plus que 3 sont dans le groupe « formé ». L'analyse de la médiane pourrait atténuer l'impact de ces sujets mais, bien que moins importante, la différence entre les 2 groupes est toujours présente ( 1,5 liens d'intérêt dans le groupe « formé » contre 1 dans le groupe « témoin », avec respectivement une valeur de 56 contre 30). Il est probable que cela soit le simple fruit du hasard, cependant nous ne pouvons exclure un lien inverse à ce que nous nous attendions.

Il n'existe pas à notre connaissance de données concernant les médecins remplaçants, mais nous retrouvons une proportion de praticiens présentant des liens d'intérêt déclarés sur le site de Base de Données publique Transparence Santé proche de celle d'une étude récente réalisée en France sur l'ensemble des médecins généralistes installés (40). Dans notre étude, 12 sujets sur 17 présentaient des liens d'intérêt déclarés, soit 70% contre 66,7% en 2016 dans leur étude.

### I.3 Critères non retenus

Le critère de prescription en DCI, comme utilisé dans l'étude de SFMG (analyse réglementaire de l'ordonnance) (60) ou la prescription de certains médicaments génériques comme dans l'étude sur les médecins généralistes en France (40), ne nous a pas paru pertinent au vu de l'utilisation des programmes d'aide à la prescription aujourd'hui. Les logiciels étant paramétrés par les médecins remplacés, il semble peu probable que les remplaçants modifient ces configurations pendant leur remplacement. De plus, de peur de générer une confusion chez un patient qui n'en a pas l'habitude, le

remplaçant choisi le plus souvent de ne pas modifier l'ordonnance par une prescription de ses traitements en DCI.

Le choix du coût des ordonnances comme utilisé dans plusieurs travaux (39,40,56), ne nous a pas paru pertinent dans ce travail car nous souhaitions évaluer l'impact sur la santé des patients. L'utilisation de médicaments de moindre coût n'étant pas gage de meilleurs soins, nous avons préféré ne pas inclure ce critère. On peut prendre l'exemple des nouveaux anticoagulants dans ce cas puisque leur utilisation est aujourd'hui recommandée en première intention avec les anti-vitamines K par la HAS (61) alors qu'ils sont plus coûteux que ces derniers. Ils présenteraient cependant une meilleure efficacité et une moindre toxicité.

Sur le même principe, nous avons choisi de ne pas utiliser le critère d'ASMR qui peut être très utile dans la présentation d'un nouveau médicament. Dans l'analyse de la pratique quotidienne il est moins légitime car un médicament n'apportant pas d'amélioration du service médical, ne signifie pas qu'il n'est pas autant efficace et mieux toléré que les médicaments existants.

Nous n'avons pas retenu comme critère le nombre de visiteurs médicaux reçus, car ce critère est beaucoup trop dépendant du médecin remplacé. Si celui-ci ne reçoit pas de visiteur médical, le remplaçant aura très peu de chance d'en recevoir. A l'opposé, si le remplacé voit beaucoup de visiteurs médicaux le remplaçant peut ne pas se permettre de refuser des entretiens réservés parfois plusieurs mois à l'avance.

## **II Autres limites**

La première limite de cette étude est la taille de sa population. Cette formation étant en développement seulement 19 internes ont pu en bénéficier. Pour des raisons d'organisation et de test une seule session a été mise en place et le choix d'un petit

nombre d'élèves permettait plus d'interaction (10). De plus le groupe « témoin » a été constitué pour être similaire au groupe formé. Pour compenser ce manque de puissance, nous avons cherché à obtenir un grand nombre de consultations (le nombre de consultations nécessaire était de 284 selon nos calculs et nous en avons obtenu 755).

Notre étude observe une population d'internes de médecine générale en stage en Gironde, elle n'est donc pas représentative de l'ensemble des internes de médecine générale, ni même de l'ensemble des internes de la Faculté de Bordeaux. De plus, il a été exclu certains stages hospitaliers ce qui peut majorer ce biais de sélection, mais surtout les internes devaient être volontaires pour cet enseignement ce qui peut éventuellement exclure les internes non sensibilisés ou non intéressés à cette problématique..

Dans l'étude de Aubessard C (12) les 2 groupes ont été comparés après la phase d'assignation aléatoire. Ils étaient comparables sur les variables : sexe, âge, taux d'inscription à un DESC, mais ils ne l'étaient pas sur la faculté de provenance. En effet, 14 internes provenaient de la Faculté de Bordeaux dans le groupe « formé » contre 7 dans le groupe « témoin ». L'existence de formations à l'indépendance pharmaceutiques dans d'autres facultés pourraient affecter nos résultats. Dans la mesure où ces enseignements ne pourraient avoir été administrés qu'à des sujets du groupe « témoin », les habitudes de prescriptions des 2 groupes n'étaient peut-être pas comparables avant même la formation. Nous n'avons pas étudié l'existence de telles formations dans les universités de provenance des sujets, mais les 2 groupes étaient comparables sur leurs perceptions de la promotion pharmaceutique avant la formation.

Nous pouvons noter aussi la présence d'un possible biais d'exclusion. Les sujets n'ayant pas travaillé, étant encore en stage au moment du recueil ou avec un poste hospitalier, présentent peut être des caractéristiques particulières. De même les sujets choisissant de remplacer dans des cabinets non informatisés présentent peut être des spécificités non étudiées dans cette étude. Cependant il ne semble pas exister de

différence flagrante dans les raisons d'exclusion entre les groupes.

Il peut exister aussi un biais d'attrition même si peu de sujets ont malgré tout été perdus de vue. Effectivement avant la formation des groupes, seul 1 interne n'a pu être contacté et après la formation, seuls 2 sujets n'ont pu être joints.

Notre étude comporte des biais de recueil notamment dus à l'absence d'aveugle tout au long de l'étude. En effet l'opérateur était au courant de l'attribution des sujets à tous les moments de l'étude (contact des sujets, contact des médecins remplacés et surtout analyse des ordonnances et des liens d'intérêt). De plus la récupération des ordonnances n'a pas été réalisée par la même personne. Il s'agissait parfois du médecin remplacé, parfois de son secrétariat et parfois du sujet lui-même.

Enfin, on peut noter la présence d'un biais de confusion dans cette étude. Ce biais est inhérent à la condition de médecin remplaçant des sujets étudiés et il intervient à plusieurs niveaux. Comme le montre Darribes S (56) de nombreux facteurs interviennent dans la prescription médicamenteuse et on peut supposer qu'ils peuvent influencer aussi les médecins remplaçants (tels que les conditions d'exercice, le lieu d'exercice, le type de patientèle etc...). De manière encore plus forte, le médecin remplaçant doit « coller » aux pratiques du médecin qu'il remplace et est peu enclin à modifier les prescriptions du remplacé. (58) Ainsi remplacer un « gros prescripteur » peut inciter à prescrire plus de médicaments.

Il aurait été préférable, afin d'éviter ce biais, d'analyser les prescriptions des sujets une fois installés, cependant cela n'était pas possible au moment de la réalisation de ce travail. Il aurait pu être intéressant d'analyser les habitudes de prescriptions des médecins installés et ainsi d'évaluer les différences de prescription des sujets remplaçants.

### III Discussion des résultats

Dans notre étude aucun critère n'a été statistiquement significatif. Cela peut s'expliquer par un manque de puissance de l'étude (essentiellement une population initiale trop petite, mais aussi une grande proportion de sujets exclus et peut être un trop petit volume de consultations).

Cependant dans l'étude de Aubessard C (12), réalisée sur les mêmes groupes de sujet, l'auteur retrouve une influence significative de la formation. Le test a été réalisé à partir de questionnaires sur une mise en situation théorique de visite médicale avant et après la formation. Les notes obtenues montrent une amélioration significative des connaissances et des compétences des sujets à évaluer l'influence des VM non seulement entre avant-après la formation dans le groupe formé, mais aussi par rapport au groupe témoin après la formation.

Selon le travail de Lalanne R (10) il y a une amélioration significative du niveau de compétence ressenti par les participants ayant suivi la formation. Cette analyse a été réalisée par auto-questionnaire avant la formation et directement à la suite de celle-ci. Huit compétences sur 9 ont été significativement améliorées :

- Capacité à identifier les techniques marketing influençant les prescriptions.
- Capacité d'appréhender les enjeux de la visite médicale. (Techniques de communication, ciblage, personnalisation.)
- Capacité à évaluer la sécurité et l'efficacité d'un nouveau traitement.
- Capacité à définir et identifier les conflits d'intérêts dans sa pratique quotidienne.
- Connaissance de la réglementation en vigueur en matière de liens d'intérêt.
- Capacité à établir une déclaration de pharmacovigilance.
- Capacité à interpréter une publicité médicale.
- Capacité à interpréter une ASMR.

Seul la compétence à critiquer une recommandation de la HAS n'a pas montré d'amélioration significative (malgré une amélioration partielle).



Ces 2 travaux démontrent un impact pédagogique de la FACRIPP sur l'acquisition de compétences à distinguer les techniques d'influence pharmaceutique à court terme. Compte tenu de l'absence d'impact significatif de la FACRIPP mis en évidence dans notre étude sur les prescriptions à 1 an des internes formées, il aurait été intéressant d'étudier aussi le niveau de compétence à distance de la formation afin d'évaluer si cette amélioration persiste à long terme ou si se sont les limites de notre étude qui nous empêche de mesurer son impact.

Enfin selon une dernière hypothèse, malgré la présence de l'influence des laboratoires durant la formation comme nous avons pu le voir précédemment, l'influence de la promotion pharmaceutique pourrait ne pas avoir été « effacée » par la formation et qu'à une distance aussi courte qu'une année nous ne pouvons pas évaluer de différence entre les groupes. Cette formation aura peut-être pour effet de prévenir l'apparition de nouvelles influences et peut être pourrons nous retrouver une différence significative dans le futur.

## **IV Perspectives**

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact de la première séance de la FACRIPP, or le manque d'élèves est le principal frein à cette évaluation. Cependant le projet a beaucoup évolué depuis. Même si la structure des cours n'a pas changé, cette formation est maintenant obligatoire à tous les internes de médecine générale de la Faculté de Médecine de Bordeaux. De plus une formation en ligne est en cours de développement pour les internes des autres spécialités, ainsi que pour les médecins séniors.

Les Départements de Médecine Générale d'autres facultés sont d'ailleurs en train de mettre en place une FACRIPP : Reims, Poitiers, Brest, Paris Descartes et d'autres ont déjà pris contact pour le futur : Strasbourg, Toulouse, Rennes, Lille et Grenoble.

La généralisation de la formation pourra permettre une meilleure évaluation de son impact. Cependant notre étude nous montre les limites de l'analyse des prescriptions chez des médecins remplaçants. Dans cette catégorie de sujets, l'utilisation de questionnaires d'évaluation de compétences semble malgré tout plus adaptée. Cependant l'évaluation du nombre de médicaments prescrits, ainsi que leurs SMR, restent pertinents mais pourront être utilisés sur une population de médecins installés à plus grande distance encore de la formation.

A titre personnel, ce travail m'a fait prendre conscience de l'importance de l'influence de l'IP sur nos pratiques quotidiennes. J'étais déjà convaincu de l'impact de la VM sur les prescriptions mais c'est surtout la capacité de l'IP à manipuler l'information et son influence sur les instances décisionnelles que je retiendrai. Dans le futur je ne recevrai pas de représentant pharmaceutique et ne participerai, dans la mesure du possible, qu'à des formations indépendantes. Dans cette optique j'ai d'ailleurs signé la charte du Formindep (Annexe).



# **CONCLUSION**

Cette étude n'a pas démontré d'impact significatif de la FACRIPP sur les prescriptions à 1 an des internes devenus médecins remplaçants. Au vu des limites de l'étude nous ne pouvons conclure à une absence d'efficacité de cette formation. La taille réduite de l'échantillon et la condition de remplaçant des sujets sont les principaux freins à cette évaluation.

Maintenant que la formation a été généralisée à l'ensemble de la promotion d'internes de médecine générale de la Faculté de Bordeaux, et qu'elle sera aussi proposée aux internes des autres spécialités, de nouvelles évaluations seront possibles. Pour cela, afin de conserver le caractère objectif et d'évaluer l'impact sur les patients, nous recommandons l'analyse des prescriptions peut-être chez les médecins installés ayant bénéficié de la FACRIPP lors de leur internat.

Enfin rappelons que 2 jours de formation semblent peu devant 9 années d'études soumises à l'influence de l'IP. Néanmoins on peut voir des avancées dans ce domaine : grâce au vote de la loi « Ma Santé 2022 » en juillet dernier, on peut espérer qu'en France, les futures promotions d'étudiants seront préservés de l'influence de l'IP. Le développement des formations dans de nombreuses Facultés et les efforts de ces dernières devraient améliorer le niveau de l'indépendance dans l'enseignement médical français.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Leem. (page consultée le 11 nov 2019). Bilan économique des Entreprises du Médicament - Edition 2019, [en ligne]. <https://www.leem.org/>
2. Cegecim Strategic Data. (page consultée le 11 nov 2019). Worldwide Pharma Industry Marketing investment flat in 2013, [en ligne]. <https://www.cegedim.com/>
3. Leem. (page consultée le 11 novembre 2019). Bilan économique – Edition 2014, [en ligne]. <https://www.leem.org/>
4. Désastre du Mediator®: beaucoup de temps perdu et de vies gâchées. Rev Prescrire. 2019 oct;39(432):782-4.
5. Frachon I. Mediator 150 mg : Combien de morts ?. Brest: Dialogues; 2010.
6. IGAS Inspection Générale des Affaires Sociales. (page consultée le 11 nov 2019). Enquête sur le Mediator (2011), [en ligne]. <http://www.igas.gouv.fr/>
7. Cour des comptes. (page consultée le 11 novembre 2019). La prévention des conflits d'intérêts en matière d'expertise sanitaire, [en ligne] <https://www.ccomptes.fr/>
8. Fournier A, Zureik M. Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France. Pharmacoepidemiol Drug Saf. Avr 2012;21(4):343-51.
9. Dugarry A. Comprendre la promotion pharmaceutique: Etat des lieux de l'enseignement aux étudiants en médecine de 2ème cycle et de 3ème cycle de médecine générale.Thèse de doctorat: Médecine générale Bordeaux : 2017 ; 13
10. Lalanne R. Elaboration et mise en place d'une Formation à l'Analyse Critique de la Promotion Pharmaceutique: FACRIPP.Thèse de doctorat : Médecine générale : Bordeaux : 2016 ; 123
11. Desclaux-Arramond D. Perception de l'industrie pharmaceutique par les internes en médecine générale après FACRIPP (Formation à l'Analyse Critique de la Promotion Pharmaceutique) et perception de la formation.Thèse de doctorat : Médecine générale : Bordeaux : 2017 ; 161
12. Aubessard C. Elaboration et validation d'un questionnaire de connaissances et compétences des étudiants pour appréhender la visite médicale.Thèse de doctorat:

Médecine générale : Bordeaux : 2017 ; 136

13. Corré J. Expérience du contact d'internes en médecine générale avec l'industrie pharmaceutique : une analyse phénoménologique. Thèse de doctorat Médecine générale : Bordeaux : 2017 ; 97
14. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 11 novembre 2019). Charte de la visite médicale : mise en œuvre de la procédure de certification Juillet 2006 – Octobre 2009 Premier bilan, [en ligne]. <https://www.has-sante.fr/>
15. Sénat. (page consultée le 11 novembre 2019). Rapport d'information fait au nom de la commission des Affaires sociales sur les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments n°382 Session ordinaire de 2005-2006, [en ligne]. <https://www.senat.fr/>
16. Harboun C. Le marketing pharmaceutique. Paris : Eska; 1995. p. 246-7.
17. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (29 décembre 2011).
18. Petits cadeaux: influence souvent inconsciente mais prouvée. Rev Prescrire. 2011;31(335):694-6.
19. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? JAMA. 19 janv 2000;283(3):373-80.
20. Grande D, Frosch DL, Perkins AW, Kahn BE. Effect of exposure to small pharmaceutical promotional items on treatment preferences. Arch Intern Med. 11 mai 2009;169(9):887-93.
21. Nexialist. (page consultée le 11 novembre 2019). Loi « anti-cadeaux »: ce qu'il faut retenir, ce qui va changer [en ligne]. <http://www.nexialist.fr/>
22. Organisation Mondiale de la Santé et Action internationale pour la santé. (page consultée le 11 novembre 2019). Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre [en ligne]. <https://www.has-sante.fr/>
23. Leem. (page consultée le 11 novembre 2019). Charte de l'information promotionnelle [en ligne]. <https://www.leem.org/>
24. Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consultée le 11 novembre 2019). Charte de l'information promotionnelle [en ligne]. <https://solidarites-sante.gouv.fr/>
25. 15 d'observation et un constat: rien à attendre de la visite médicale pour mieux soigner. Rev Prescrire. Avril 2006;26(272):383-9
26. Gandillet S. Qualité de l'information dispensée par les visiteurs médicaux aux médecins généralistes, réflexions sur l'intérêt de la visite médicale. Thèse de doctorat : Médecine générale : Nice : 2006 ; 26

27. La Troupe du Rire. (page consultée le 11 novembre 2019). Livret Troupe du Rire [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://formindep.fr>
28. Formindep. (page consultée le 11 novembre 2019). Pourquoi garder son indépendance face aux laboratoires pharmaceutiques? [en ligne]. <https://formindep.fr/>
29. Jackson T. Are you being duped? *BMJ*. 26 mai 2001;322:1312.
30. Hensley S, Martinez B. To Sell Their Drugs, Companies Increasingly Rely on Doctors. *Wall St J (East Ed)*. 15 juill 2005;A1,A2.
31. Formindep. (page consultée le 11 novembre 2019). Le Conseil d'Etat abroge la recommandation de la HAS sur le diabète de type 2 [en ligne] <https://formindep.fr/>
32. Formindep. (page consultée le 11 novembre 2019). Le "ghostwriting" ou l'écriture en sous-main des articles médicaux [en ligne]. <https://formindep.fr/>
33. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. (page consultée le 11 novembre 2019). Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses: propositions de l'assurance Maladie pour 2014 [en ligne]. <https://assurance-maladie.ameli.fr/>
34. L'Association Médicale Mondiale. (page consultée le 11 novembre 2019). Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [en ligne]. <https://www.wma.net/fr/>
35. Loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé. (24 juill 2019).
36. Sagarin BJ, Ciadlini RB, Rice WE, Serna SB. Dispelling the Illusion of Invulnerability: the Motivations and Mechanisms of Resistance to Persuasion. *J Pers Soc Psychol*. Septembre 2002;83(3):526-41.
37. Auvray L, Hensgen F, Sermet C. La diffusion de l'innovation pharmaceutique en médecine libérale: revue de la littérature et premiers résultats français. In Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé. Bulletin d'information en économie de la santé; 2003;73.
38. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Othman N, et al. Information from Pharmaceutical Companies and the Quality, Quantity, and Cost of Physicians' Prescribing: A Systematic Review. *PLoS Med*. 19 oct 2010;7(10):e1000352.
39. Foisset E. Etude de l'impact de la visite médicale sur la qualité des prescriptions des médecins généralistes bretons. Thèse de doctorat : Médecine générale. Brest. 2012 ; 2912002
40. Goupil B, Balusson F, Naudet F, Esvan M, Bastian B, Chapron A, et al. Association

between gifts from pharmaceutical companies to French general practitioners and their drug prescribing patterns in 2016: retrospective study using the French Transparency in Healthcare and National Health Data System databases. *BMJ*. 6 nov 2019;367:l6015.

41. Loi n° 93-121 du 27 janvier 1993 portant diverses mesures d'ordre social (27 janvier 1993).
42. LImt Avocats. (page consultée le 11 novembre 2019) Loi « Ma Santé 2022 » : Fin des hospitalités aux étudiants. [en ligne] <https://www.lmtavocats.com/>
43. Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consultée le 11 novembre 2019). Base de données publique Transparence Santé [en ligne] <https://www.transparence.sante.gouv.fr/>
44. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 11 novembre 2019). Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [en ligne] <https://www.has-sante.fr/>
45. Austad KE, Avorn J, Franklin JM, Kowal MK, Campbell EG, Kesselheim AS. Changing interactions between physician trainees and the pharmaceutical industry: a national survey. *J Gen Intern Med*. août 2013;28(8):1064-71.
46. King M, Essick C, Bearman P, Ross JS. Medical school gift restriction policies and physician prescribing of newly marketed psychotropic medications: difference-in-differences analysis. *BMJ*. 31 janv 2013;346:f264.
47. Poinard J. Exposition des étudiants en médecine de troisième cycle de la région Centre-Val de Loire à la promotion de l'industrie pharmaceutique. Thèse de doctorat : Médecine générale : Bordeaux : 2018 : 194
48. Mintzes B. (page consultée le 11 novembre 2019). Educational Initiatives for Medical and Pharmacy Students about Drug Promotion: An International Cross-Sectional Survey. [en ligne] <https://apps.who.int/>
49. Montastruc F, Moulis G, Palmaro A, Gardette V, Durrieu G, Montastruc J-L. Interactions between medical residents and drug companies: a national survey after the Mediator® affair. *PloS One*. 2014;9(10):e104828.
50. Bégau B, Costagliola D. (page consultée le 11 novembre 2019). Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. [en ligne] <https://solidarites-sante.gouv.fr/>
51. Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consultée le 11 novembre 2019). Base de données publique des médicaments [en ligne]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
52. Amar E, Pereira C, Delbosc A. Les prescriptions des médecins généralistes et leurs déterminants. *Drees Etudes et résultats*. Nov 2005;440



53. BiostaTGV - Statistiques en ligne. (page consultée le 11 novembre 2019). Calcul du nombre de sujet nécessaires. [en ligne] <https://biostatgv.sentiweb.fr/>
54. package survey: Lumley T. survey: Analysis of Complex Survey Samples [en ligne]. 2016. Available: <https://cran.r-project.org/web/packages/survey/index.html>.
55. R v3.5.1: R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
56. Darribes S. Les déterminants de la prescription médicamenteuse: La visite médicale des laboratoires pharmaceutiques a-t-elle une influence sur la prescription des médecins généralistes?Thèse de doctorat : Médecine générale : Bordeaux : 2010 : 3.
57. Le rhume guérit seul. Rev Prescrire. 01 fév 2011;31(328):132
58. Pelletier-Hubault A, Cathebras P, Vallée J. Monitoring of chronic pathologies in General Practice. The point of view of the locum physicians on prescription refill. Fr Med. Nov 2013;9(9):424-9.
59. Naudin F, Sermet C. La prescription de médicaments à service médical rendu insuffisant en 2001. In Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé. Bulletin d'information en économie de la santé. Juin 2004;82.
60. Raineri F, Martinez L, Arnould P, Hebbrecht G, Dubot D, Lanque P et al. Qualité de la prescription médicamenteuse. Quel impact de la participation à un groupe de pairs (G2PM). In Société Française de Médecine Générale. Documents de Recherche en Médecine Générale. Sept 2008;65
61. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 11 novembre 2019). Les anticoagulants oraux [en ligne]. <https://www.has-sante.fr/>

# ANNEXE

## LA CHARTE DU FORMINDEP

**« Les signataires de la Charte du Formindep considèrent que les professionnels de santé reçoivent de la société la mission d'exercer leur activité dans l'unique intérêt de la santé des personnes, comprises dans leurs dimensions individuelle et collective. Pour cela, ils doivent viser à travailler en toute indépendance en se préservant des influences susceptibles de nuire à cette mission, en particulier venant d'intérêts industriels, financiers ou commerciaux. Les signataires de la Charte du Formindep considèrent que les professionnels de santé doivent faire appel à des informations fiables issues de la démarche scientifique dont les règles ont pour objet de limiter les risques d'informations biaisées.**

Sous le contrôle de la société et avec l'aide des autorités concernées, les professionnels de santé ont donc la responsabilité d'agir pour reconnaître et dévoiler la présence de ces intérêts, et refuser leurs influences dans tous les secteurs de leur activité : recherche, formation, soins, prévention et information.

**En tant que signataire de la présente Charte, j'appelle à faire cesser ces influences dans le domaine de la santé. Je soutiens les citoyens poursuivant cet objectif, tels ceux rassemblés au sein du Formindep pour agir dans les secteurs de la formation et de l'information en matière de santé. »**



# Serment Médical

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.