

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2013

n° _____

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Philippe Saby

Né le 24 Juillet 1979 à Montluçon

Présentée et soutenue publiquement le : 11 Octobre 2013

Prescription hors AMM en Médecine Générale
Etude qualitative auprès de 13 médecins généralistes exerçant en Île-de-France.

Président de thèse : Professeur Jean Pierre Aubert

Directeur de thèse : Docteur Arnaud Gauthier

DES de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Sommaire

1. INTRODUCTION.....	5
A. Généralités	7
B. La prescription médicale.....	9
1. La prescription en médecine générale aujourd’hui	9
2. Le cadre médico-légal	9
C. L’Autorisation de Mise sur le Marché.....	12
1. Historique	12
2. Les autorités sanitaires.....	13
3. Obtention de l’AMM	14
4. Extensions d’AMM.....	16
5. Restriction, suspension ou retrait d’AMM	16
6. Dérogations à l’AMM	17
D. La prescription hors AMM :.....	18
1. Définition	18
2. Aspect légal.....	18
3. Nature et importance de la prescription hors AMM.....	20
4. Validité d’une prescription hors AMM	22
E. Problématiques.....	23
2. METHODE	25
A. Objectifs	25
B. Méthodologie.....	25
C. Population	26
D. Critères d’inclusion	26
E. Critères d’exclusion	26
F. Modalités de réalisation des entretiens.....	26
G. Exploitation des données	27
3. RESULTATS.....	28
A. Population étudiée.....	28
B. Caractéristiques des médecins	28

C.	Perception de l'AMM par le médecin généraliste.....	29
1.	Un cadre sécurisant.....	29
2.	L'aspect commercial.....	30
3.	Des réserves sur le système AMM.....	30
4.	Les sources d'information.....	31
D.	Perception du Hors AMM par le médecin généraliste.....	33
1.	Des définitions semblables.....	33
2.	Taux de prescription hors AMM.....	33
3.	Médicaments concernés.....	34
4.	Les risques encourus	34
5.	Savez-vous si vous prescrivez hors AMM et pourquoi ?	35
E.	Justifications.....	36
1.	La place du médecin dans la prescription hors AMM	36
2.	La place du médicament dans la prescription hors AMM	41
3.	La place du patient dans la prescription hors AMM	44
4.	Le marché	45
5.	La société	46
6.	Les nombreuses réserves	46
7.	Les besoins exprimés par les médecins interrogés	50
4.	DISCUSSION	52
A.	Limites de l'étude :.....	52
1.	Le recrutement des médecins	52
2.	Biais déclaratif / de mémorisation.....	52
3.	Comparaison des résultats aux données de la littérature.....	53
B.	L'Autorisation de Mise sur le Marché.....	54
1.	Un cadre sécurisant.....	54
2.	Le rôle des laboratoires dans l'AMM	54
3.	Critiques de l'AMM	55
C.	Les prescriptions hors AMM	56
1.	Ce qu'en pensent les médecins généralistes	56
2.	Pourquoi prescrire Hors AMM ?	59

3.	Justifications liées au patient.....	75
D.	L'accès à l'information médicale.....	80
1.	L'information officielle.....	80
2.	L'information hors AMM.....	81
3.	Les médias de l'information hors-AMM	82
4.	Fiabilité de l'information.....	84
5.	Les incohérences	86
5.	CONCLUSION	88
6.	ANNEXES.....	90
7.	BIBLIOGRAPHIE	123

Abréviations utilisées

AAP : Anti Agrégant Plaquettaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments et des Produits de Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATU : Autorisations Temporaires d'Utilisation

BZD : Benzodiazépines

CDM : Code de Déontologie Médicale

CSP : Code de la Santé Publique

CSS : Code de la Sécurité Sociale

DREES : Direction, Recherche, Etudes, Evaluation et Statistiques

EMA : Agence Européenne du Médicament

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

MG : Médecin généraliste

PHAMM : prescription hors AMM

PGR : Plan de Gestion de Risques

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SFMG : Société Française de Médecine Générale

SMR et ASMR : Service Médical Rendu et Amélioration du Service Médical Rendu

VM : Visite Médicale

1. INTRODUCTION

La prescription de médicaments en France tient une place prépondérante dans le système de santé tel qu'il existe aujourd'hui [1]. La France devance largement d'autres pays européens en quantité de prescription. Cette « surconsommation » de médicaments participe à la prévalence toujours plus importante d'accidents médicamenteux d'origine iatrogène estimés à ce jour à 10,3% soit plus de 100000 hospitalisations par an en France [2].

Cela sous-tend de facto la question de la qualité de la prescription, qu'elle soit dans ou en dehors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

En Médecine Générale, la prescription hors AMM est évaluée à environ 20% de la globalité des prescriptions et concerne toutes les classes pharmaceutiques avec une représentation plus importante des anti-thrombotiques, des analgésiques et antipyrétiques, des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), des anxiolytiques et des antihistaminiques, qui sont en fait les principaux médicaments utilisés en médecine générale. 99% des prescriptions hors AMM le sont par l'indication [3].

Notre hypothèse principale est que l'AMM est un dispositif trop restrictif pour encadrer la prescription en médecine générale. Notre étude vise à montrer la pratique réelle des médecins généralistes ainsi que leurs motivations et contraintes.

A. Généralités

C'est au III^{ème} siècle av. J-C que, pour la première fois, le mot pharmacopée, « confection de remèdes », apparaît sous la plume de Diogène de Laërte pour désigner un ouvrage sur les médicaments. Mais ce n'est que deux millénaires plus tard que ce terme deviendra commun en Europe. Son sens perdure et nomme les livres où sont rassemblées toutes les informations sur les drogues et sur la composition, la préparation, l'utilisation des médicaments. Les premières pharmacopées au XVI^{ème} siècle sont d'abord locales puis deviennent nationales au XIX^{ème} siècle. Une parution accélérée est imposée par la rapide évolution des sciences, des techniques et des professions de santé. La chimie occupe alors une place centrale dans la découverte de nouvelles substances ; en conséquence les médecins sont marginalisés dans les commissions en charge de leur rédaction et les informations sur l'emploi médicinal des drogues se raréfient.

Fin XIX^{ème}, la mise en place des brevets pour les innovations pharmaceutiques fait subir à la *Pharmacopée française* une nouvelle évolution ; l'ouvrage s'oriente de plus en plus vers une protection juridique de la profession et des produits qu'elle commercialise. Cette tendance va s'intensifier et en 1969, la libre circulation des médicaments à travers l'Europe impose la parution de la première édition de la *Pharmacopée Européenne* qui a pour but une uniformisation des différentes pharmacopées nationales grâce à une harmonisation des spécifications des substances médicamenteuses et à une validation des méthodes de contrôle. Le non respect de ces normes devient punissable par les autorités administratives ou judiciaires. Depuis lors, cette uniformisation s'est étendue bien au delà des frontières européennes. Ces dernières années la multiplication des domaines scientifiques touchant au médicament, la complexification des circuits de création, fabrication, distribution, dispensation, l'évolution des savoirs, des techniques, des fonctions et l'extension des zones d'application des pharmacopées ont encore transformé les informations qui y sont consignées.

Au final, on pourrait croire que la nécessaire adéquation de la connaissance, de l'utilisation et de la gestion des drogues, au contexte économique, social, idéologique, a provoqué tant de changements que le socle empirique de la tradition gréco-latine a fini par se désagréger.

Néanmoins, bien qu'assez inapparente, la tradition est toujours là. Pour la thérapeutique, la tradition est synonyme de maîtrise : une efficacité et une innocuité des drogues et procédés mises à l'épreuve des générations. La thérapeutique ne saurait donc se passer de la fiabilité, du poids et de la puissance que lui confère la profondeur historique.

En 1972, lors de la création des autorisations de mise sur le marché, nécessaires pour la commercialisation de toute spécialité, les drogues dont l'ancienneté de l'utilisation était attestée par leur inscription dans des ouvrages anciens d'Hippocrate, et de Galien tout particulièrement, furent « exemptée de la réalisation d'études nombreuses, rigoureuses et comparatives avec des résultats formulés statistiquement » pour obtenir cette AMM [4] .

Il apparait donc, sur ces quelques observations historiques et sémantiques, que les pharmacopées font état d'une double spécificité, « stabilité et impermanence à travers le double dessein de maintenir la tradition et se lancer dans l'innovation » [5].

B. La prescription médicale

1. La prescription en médecine générale aujourd'hui

Une étude de la DREES (Direction, Recherche, Etudes, Evaluation et Statistiques) qui s'est intéressée aux prescriptions des généralistes français en 2002 révèle que 78% des consultations incluaient au moins une prescription médicamenteuse. Les médecins prescrivent en moyenne 2.9 médicaments par consultation [1]. Dans 15% des consultations, ce nombre était de 5 ou plus, avec des classes thérapeutiques différentes le plus souvent mais parfois elle comportait 2 médicaments de la même classe notamment dans les prescriptions à plus de 5 molécules (35% des consultations). L'importance et le type de prescriptions variaient selon les pathologies et le degré de certitude du diagnostic. Des variations de prescription étaient également constatées selon les patients en fonction de leur âge, de leur sexe et de leur métier mais aussi en fonction de la durée de consultation [1].

2. Le cadre médico-légal

La liberté de prescription du médecin est consacrée par différentes dispositions issues soit du Code de la Sécurité Sociale (CSS), soit du Code de Déontologie Médicale (CDM) soit du Code de la Santé Publique (CSP).

Le droit de rédiger une ordonnance est réservé aux médecins et autres professionnels de santé (article R 5193 du CSP) dans le cadre de leur exercice professionnel.

L'article 8 du Code de Déontologie Médicale affirme la liberté de prescription tout en énonçant des limites, il stipule :

« Dans les limites fixées par la loi, et compte tenu des données acquises de la science, **le médecin est libre de ses prescriptions** qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles ».

L'article 14 précise du CDM :

« Les médecins ne doivent pas divulguer dans les milieux médicaux un procédé nouveau de diagnostic ou de traitement insuffisamment éprouvé sans accompagner

leur communication des réserves qui s'imposent. Ils ne doivent pas faire telle divulgation dans le public non médical ».

L'article 21 du CDM ajoute :

« Il est interdit aux médecins, sauf dérogations accordées dans les conditions prévues par la loi, de distribuer à des fins lucratives des remèdes, appareils ou produits présentés comme ayant un intérêt pour la santé. Il leur est interdit de délivrer des médicaments non autorisés ».

Les articles 32, 39, 40 et 70 du CDM (art. R.4127-32, 39, 40, 70 du CSP) mentionnent respectivement :

« Dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, en faisant appel, s'il y a lieu, à l'aide de tiers compétents ». »

« Les médecins ne peuvent proposer aux malades ou à leur entourage comme salubre ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé. Toute pratique de charlatanisme est interdite. »

« Le médecin doit s'interdire, dans les investigations et interventions qu'il pratique comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié. »

« Tout médecin est, en principe, habilité à pratiquer tous les actes de diagnostic, de prévention et de traitement. Mais il ne doit pas, sauf circonstances exceptionnelles entreprendre ou poursuivre de soins ni formuler des prescriptions dans des domaines qui dépassent ses connaissances, son expérience et les moyens dont il dispose ».

C'est donc au médecin lui-même d'évaluer ses limites.

L'article L 162-2 du Code de la Sécurité Sociale :

« Dans l'intérêt des assurés sociaux et de la santé publique, le respect de la liberté d'exercice et de l'indépendance professionnelle et morale des médecins est assuré conformément aux principes déontologiques fondamentaux que sont le libre choix du médecin par le malade, la liberté de prescription, le secret professionnel, le paiement direct des honoraires par le malade, la liberté d'installation du médecin, sauf dispositions contraires en vigueur à la date de promulgation de la loi n° 71-525 du 3 juillet 1971 ».

La rédaction d'une ordonnance fait également l'objet de plusieurs articles (art. 34, 76 du CD ; art. R 5194 du CSP). Ainsi que la prescription des médicaments des listes I et II, des stupéfiants, des médicaments soumis à prescription restreinte, des médicaments d'exception.

La « loi Talon » du 25 février 1982 correspondant à l'article L 626 du CSP fait état que : « sont interdites la prescription et l'incorporation dans une même préparation des substances appartenant à des groupes différents et figurant sur des listes. Les groupes étant : groupe 1 : diurétiques, groupe 2 : psychotropes, groupe 3 : anorexigènes, groupe 4 : dérivés thyroïdiens ».

La relation médecin malade est juridiquement qualifiée de contrat : « le médecin (...) a l'obligation de donner au malade (...) des soins consciencieux, attentifs et conformes aux données actuelles de la science », c'est l'arrêt du 20 mai 1936 de la Cour de Cassation ou Arrêt Mercier.

Dans ces articles, rien ne définit la prescription hors AMM, elle simplement sous-entendue dans la liberté de prescrire laissée au médecin.

C. L'Autorisation de Mise sur le Marché

1. Historique

L'AMM est un dispositif que l'on retrouve dans la plupart des pays. C'est ainsi que l'Etat contrôle le marché des médicaments [6]. Le but des autorités publiques est d'articuler l'évaluation sanitaire et l'évaluation économique du médicament. Ceci se fait à l'issue de l'évaluation des risques et bénéfices apportés par le produit garantissant ainsi sa fiabilité en termes d'efficacité thérapeutique et de sécurité d'usage. L'AMM est ainsi la décision d'autorisation qui donne au médicament l'accès au marché. Cette décision s'appuie sur l'évaluation d'un dossier proposé par l'industriel.

Il s'agit d'une décision complexe aux nombreux enjeux allant de la recherche scientifique à l'évaluation des molécules, en passant par leur production, les stratégies commerciales des firmes et les soucis sanitaires / économiques de la puissance publique [6].

Avant 1941, la mise en vente d'une spécialité pharmaceutique n'était soumise à aucune formalité particulière. La fabrication, la préparation et la commercialisation des thérapeutiques se passait à l'officine. Il existait bien le Laboratoire National des Contrôles des Médicaments mais il délivrait un certificat de conformité sans évaluation particulière.

Le 11 septembre 1941, sous Vichy, apparaît dans le droit français le pouvoir d'approbation préalable à la commercialisation d'un médicament sous le nom de **visa**. Un comité scientifique, composé de membres de l'Académie de Médecine, de professeurs de médecine et de pharmacie et d'autres représentants du monde sanitaire, était chargé d'évaluer certains produits et de rendre leur avis au Secrétaire d'Etat à la Santé qui délivrait ou non ce visa. Le comité était dépendant des informations apportées par le laboratoire fabricant le produit, aucun essai thérapeutique n'était exigé. Il s'agissait de tenter de faire respecter aux industriels, des règles minimales pour la fabrication des spécialités pharmaceutiques. Une ordonnance du 4 février 1959 renforce le niveau d'exigence par le recrutement d'experts agréés et exige de la part de l'industrie pharmaceutique des protocoles d'analyses, des contrôles des matières premières et du produit fini.

Sans l'invention de l'essai clinique randomisé en double aveugle, l'évaluation serait difficile et après s'être développé aux USA dès les années 40-50, il est diffusé en Europe dans les années 70 seulement. En 1967, le nom de visa est rebaptisé AMM suite à l'ordonnance du 23 septembre de cette année et précise que cette autorisation n'est accordée qu'à la condition d'avoir réalisé des essais

thérapeutiques montrant l'intérêt et l'innocuité du principe actif et ce pour une durée de cinq ans.

La directive européenne du 20 mai 1975 exigeait que les AMM soient délivrées à partir d'un catalogue d'essais précis comprenant des essais contrôlés contre un produit de référence, en double aveugle, réalisés dans un établissement de soins et permettant d'obtenir des données pharmacocinétiques. Ces informations restaient cantonnées à l'administration sans communication ni recommandation envers les professionnels de santé.

La commission d'AMM est créée en 1978 sous l'impulsion du ministère Veil et de cette même directive européenne et le modèle de l'expertise externe est choisi. La décision administrative et politique vise à être le reflet d'un consensus de la communauté scientifique médicale. La commission est essentiellement composée de cliniciens et de pharmacologues travaillant le plus souvent dans des services hospitaliers. Le contre modèle de la commission AMM est celui de la Food and Drug Administration qui utilise l'expertise interne.

La Commission de Révision des Dictionnaires de Spécialités est créée et ses experts indépendants valident l'information sur les médicaments à destination des professionnels de santé. En 1986, les premiers Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) apparaissent et complètent l'information des professionnels de santé.

Les avis de la Commission d'AMM sont consultatifs et transmis au Ministère de la Santé puis à partir de 1993 à l'Agence Française du Médicament qui deviendra l'AFSSAPS en 1999 et l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) en 2012.

2. Les autorités sanitaires

Par la loi n°2004-810 du 13 août 2004, le législateur a créé la Haute autorité de Santé (HAS). Cette autorité indépendante est chargée « d'élaborer les guides de bon usage des soins ou les recommandations de bonne pratique, de procéder à leur diffusion et contribuer à l'information des professionnels de santé et du public dans ces domaines, sans préjudice des mesures prises par l'AFSSAPS dans le cadre de ces missions de sécurité sanitaire » ainsi que de fixer « des orientations en vue de l'élaboration et de la diffusion des recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS » et de procéder à leur diffusion [7].

La HAS développe une base de données comportant les fiches de transparence établies par la Commission de la Transparence. Ces fiches ont pour but de guider les

praticiens dans leurs prescriptions et favorisent le bon usage du médicament. Elles font la synthèse des travaux des experts sur le SMR et l'ASMR et visent à faire le point sur une classe thérapeutique ou sur une stratégie thérapeutique [8].

Pour assurer leur mission d'évaluation, l'AFSSAPS et la HAS recourent à des experts extérieurs. Afin d'assurer la crédibilité de l'expertise, il est indispensable d'assurer la transparence des procédures et d'éviter les conflits d'intérêts. Or, d'après un rapport de l'IGAS de 2007, les pratiques dans ces domaines restent perfectibles [7].

La loi du 26 février 2007 de transposition de la directive communautaire 2004/27 CE a fixé de nouvelles obligations pour les agences en matière de transparence et prévoit le principe d'une déclaration annuelle des experts et agents. Mais, d'après un rapport de l'Assemblée Nationale de 2008, cette obligation n'est pas toujours respectée et certaines déclarations sont faites avec retard et les actualisations ne sont pas systématiques [8].

Afin de garantir l'impartialité du personnel et des collaborateurs de la HAS et de prévenir les conflits d'intérêts, le Collège de la HAS a entendu compléter les dispositions prévues par les textes en vigueur (loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie et décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004 relatif à la HAS) dans un Guide des déclarations d'intérêts et de prévention des conflits, adopté en 2007.

3. Obtention de l'AMM

L'industriel pharmaceutique présente un dossier apportant la preuve que le rapport bénéfice/risque est en faveur de son utilisation dans les indications revendiquées. Il comporte 3 volets : le premier concerne les données biochimiques du principe actif, le deuxième les données de toxicité animale et les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Le troisième et dernier volet est clinique et concerne les études chez l'homme avec les différentes phases de Tolérance (phase I), d'Efficacité (phase II), d'Efficiéce (phase III). **La qualité, l'efficacité et la sécurité sont les trois critères déterminants dans l'octroi d'une AMM.** Pour les médicaments délivrés en France, il existe deux procédures : une nationale (AMM française) et une européenne (AMM européenne).

En France et en Europe, l'évaluation de données du dossier d'AMM est effectuée selon des procédures d'accès au marché définies très précisément dans la réglementation européenne du médicament mise initialement en place en 1965. Pour les nouveaux médicaments destinés à être commercialisés dans plusieurs pays,

l'accès au marché est communautaire dans l'Union Européenne, depuis le 1er janvier 1998, soit par la voie de la procédure centralisée (définie dans le Règlement n°2309/93/CEE modifiée par le Règlement n°726/2004/ CEE), soit par la voie de la procédure de reconnaissance mutuelle (prévue dans la Directive 2001/83/CE modifiée par la Directive 2004/27/CE) et soit, depuis octobre 2005, par la voie de la procédure décentralisée (prévue dans la Directive 2004/27/CE).

La procédure centralisée, qui est obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies, et optionnelle pour les nouvelles substances actives, porte sur une autorisation valable d'emblée pour tous les pays membres de l'Union Européenne. Le laboratoire dépose son dossier auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) basée à Londres.

Dans cette procédure, deux états membres sont désignés rapporteur et co-rapporteur et rédigent un rapport d'évaluation préliminaire soumis aux remarques, modifications etc... Une synthèse est ensuite faite avec le Laboratoire, puis une nouvelle consultation des états membres et enfin le rapport final délivré par le Committee for Medicinal Products for Human Use. Ce comité rédige un avis à l'intention de la Commission Européenne qui prend la décision administrative. L'AMM ainsi délivrée fait l'objet d'un renouvellement au bout de cinq ans et ensuite, si le dossier est validé, elle obtient une validité illimitée.

Dans la procédure de reconnaissance mutuelle, le laboratoire dépose son dossier auprès de l'autorité nationale compétente de l'un des Etats membres. Une fois l'autorisation initiale accordée dans cet Etat membre, elle peut être étendue aux autres Etats membres.

Lors de la procédure décentralisée, le laboratoire dépose son dossier simultanément auprès des autorités de tous les Etats membres. L'évaluation est menée par un état choisi comme Etat membre de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les autres Etats membres en même temps.

La procédure nationale est de moins en moins utilisée : elle ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicament limitées au territoire national, ce qui représente un nombre limité de médicaments. Elle continue par ailleurs à s'appliquer pour la maintenance des AMM historiquement délivrées au niveau national.

La délivrance d'une AMM, qu'elle soit nationale ou européenne, aboutit à un document officiel assorti d'annexes dont le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), qui synthétise les informations à destinations des professionnels de santé.

L'article 512862 énonce les 21 rubriques que doit comporter le RCP : indications, effets indésirables, mises en garde spéciales, contre indications, précautions

particulières, interactions médicamenteuses, posologie et mode d'administrations. Le RCP doit être approuvé par le directeur de l'agence du médicament. Le RCP se reflète cependant de façon plus ou moins exhaustive dans la communication des firmes pharmaceutiques, via les dictionnaires de spécialités pharmaceutiques comme le Vidal. Le Laboratoire est libre de ne promouvoir parmi les indications validées que celles dont il attend un intérêt commercial et s'abstenir de faire mention des autres. Ainsi une prescription est définie comme conforme à l'AMM si elle respecte tous ces critères et hors AMM lorsqu'au moins l'un d'entre eux ne l'est pas.

En résumé, un médicament ne peut être commercialisé sur le marché que s'il dispose d'une autorisation de mise sur le marché délivrée soit par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) ou l'ANSM désormais soit par son homologue européen l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Son attribution est fondée sur trois critères : efficacité, innocuité et qualité du médicament. Il obtient une AMM dès lors que son rapport bénéfices / risques a été jugé positif. L'AMM n'a pas pour objet de limiter le nombre de médicaments admis sur le marché ni de comparer les médicaments entre eux. Par ailleurs, les médicaments ne disposant pas d'AMM peuvent être exceptionnellement commercialisés en obtenant une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et ceux disposant d'une AMM peuvent être prescrits par les médecins en dehors des indications de l'AMM.

4. Extensions d'AMM

Le titulaire de l'AMM peut adresser aux autorités nationales ou à l'EMA une demande d'extension d'AMM sur la base de nouvelles données scientifiques montrant un rapport bénéfice / risque favorable à une nouvelle indication.

5. Restriction, suspension ou retrait d'AMM

Ceci peut avoir lieu lorsque l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques n'est plus considéré comme favorable dans les conditions normales d'emploi. C'est aussi le cas si l'effet thérapeutique fait défaut ou si la spécialité n'a pas la composition quantitative ou qualitative déclarée.

6. Dérogations à l'AMM

Plusieurs mécanismes de dérogations à l'AMM classique sont progressivement apparus pour permettre une commercialisation plus rapide de certains médicaments en Europe.

L'AMM conditionnelle correspond à une AMM centralisée, valide seulement un an, renouvelable avec certaines obligations spécifiques pour la firme.

L'AMM pour circonstances exceptionnelles peut être octroyée lorsque des circonstances épidémiologiques, scientifiques ou éthiques ne permettent pas de réunir un dossier d'évaluation complet sur le médicament.

L'AMM accélérée (en 150 jours au lieu de 210 jours) concerne un médicament « présentant un intérêt majeur du point de vue de la Santé Publique et notamment de l'innovation thérapeutique ». Mais en l'absence de définition de « cet intérêt majeur du point de vue de la santé publique » les justifications du recours à cette procédure sont donc très imprécises.

Les ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation) permettent la mise à disposition « à titre exceptionnel » de médicaments non munis d'une AMM française ou européenne, destinés traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié.

Les protocoles thérapeutiques temporaires dont l'évaluation est considérée comme « officiellement insuffisante et sous influences ». Tandis que les AMM sont octroyées de plus en plus prématurément, les autorités de régulation et les firmes promettent en post AMM des essais cliniques et des études de pharmacovigilance, de pharmaco épidémiologie... L'octroi d'une AMM pleine et entière peut ainsi être conditionné à la réalisation d'essais complémentaires (art. R 5121-34 du CSP). De fait, les AMM nationales ou européennes sont de plus en plus fréquemment assorties de **plans de gestion de risques** qui correspondent à la réalisation d'études de suivi voire d'essais cliniques. En pratique, ces PGR servent de motif à réduire l'évaluation réalisée avant commercialisation [9].

D. La prescription hors AMM :

1. Définition

Les prescriptions hors AMM correspondent au non respect des indications thérapeutiques mais aussi des posologies, des durées de traitement et des précautions d'emploi c'est-à-dire les mentions légales figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Ces informations officielles sont accessibles sur le site de l'ANSM (anciennement AFSSAPS) et via les bases de données de médicaments privées que sont le Vidal®, la Base Thériaque et la Base Thésorimed...

On peut, a contrario, directement retrouver des emplois hors AMM clairement énoncés dans d'autres référentiels comme le Dorosz® par exemple.

2. Aspect légal

Une prescription hors AMM consiste pour un praticien à décider pour un patient, d'un traitement pour lequel aucune autorisation n'a été accordée dans cet usage. Si le praticien bénéficie en principe d'une liberté de prescription (article R. 4127-8 CSP), il ne peut toutefois faire courir des risques à ses patients : article R. 4127-39 CSP et article R. 4127-40 du CSP.

Pour autant, la jurisprudence actuelle ne considère pas une prescription AMM comme illégale. En effet, le Conseil d'Etat et la Cour de Cassation ont tous deux admis que le médecin pouvait établir une prescription hors AMM, dès lors que le traitement est reconnu comme efficace et non dangereux par la communauté et la littérature scientifique.

Dans un arrêt du 18 septembre 2008, la Cour de Cassation a estimé que prescrire hors AMM ne constituait pas une faute en soi, dans la mesure où dans cette affaire, le rapport d'expertise judiciaire mettait en lumière qu'il s'agissait d'un traitement « reconnu », et que l'on pouvait remédier à ses possibles complications.

Plus récemment, la Cour d'Appel de Rennes, dans un arrêt du 28 avril 2010 a également considéré que « *l'utilisation d'un produit hors AMM n'est pas, de facto, constitutive d'une faute ou d'un manquement, le médecin gardant toujours sa liberté thérapeutique, à condition de pouvoir justifier son indication et son geste au regard de l'état du sujet, de sa demande et des connaissances scientifiques du moment* ».

Si la prescription hors AMM est donc possible, c'est à la condition de pouvoir justifier d'une part de son choix, et d'autre part d'avoir procédé à une évaluation préalable du

rapport bénéfices/risques. En effet, l'article L. 1110-5 CSP énonce que « *Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigations et de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir des risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté* ».

A noter que pour justifier de son choix, le médecin pourra notamment s'appuyer sur les rapports des sociétés savantes, les conférences de consensus, les manuels spécialisés, et de manière générale toutes publications qui étayent sa position. En l'occurrence, si des recommandations ont été émises en ce sens, elles pourront évidemment étayer la position du praticien.

Aux principes dégagés par la jurisprudence, s'ajoutent maintenant ceux issus de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, encadrant plus strictement les prescriptions hors AMM. Si la loi reconnaît cette faculté aux praticiens, c'est sous certaines conditions prévues au nouvel article L 5121-12-1 CSP.

Une prescription hors AMM (en dehors d'une recommandation temporaire d'utilisation) devra donc désormais respecter les conditions suivantes :

- L'absence d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM ou d'une ATU.
- L'évaluation par le prescripteur du caractère indispensable de cette utilisation, au regard des données acquises de la science, pour améliorer ou stabiliser l'état du patient, la motivation devant être portée au dossier médical.
- L'information du patient sur le caractère non conforme de la prescription, l'absence d'alternative, les risques, les contraintes liées au traitement, et les bénéfices attendus, les conditions de prise en charge par l'assurance maladie, la mention portée sur l'ordonnance « Prescription hors autorisation de mise sur le marché »

En cas d'incident, outre le risque de condamnation civile à des dommages et intérêts si le tribunal considère que la prescription hors AMM n'était pas justifiée ou que le devoir d'information n'a pas été respecté, il existe un risque de condamnation pénale, notamment pour homicide ou blessure involontaire, voire pour mise en danger de la vie d'autrui. Enfin, des sanctions disciplinaires peuvent le cas échéant être prononcées en cas de non respect des obligations envers le patient, et envers les caisses.

A contrario, Odile Paloetti pose la question : « *si, sous prétexte qu'un médicament n'a pas reçu l'AMM, vous ne le prescrivez pas à votre patient, alors qu'il aurait pu améliorer son état de santé ou le guérir, votre responsabilité pourrait également être recherchée* » ?

3. Nature et importance de la prescription hors AMM

Dans la littérature, toutes les disciplines médicales sont concernées par la prescription hors AMM. Pédiatrie [10], Réanimation [11], Cancérologie [12] sont les plus représentées avec la Médecine Générale [13]. Un rapport de l'Assemblée Nationale de 2008 estime que toutes spécialités confondues le taux de prescription hors AMM se situe entre 30 et 50 % [8]. Un faible nombre d'études existent sur le sujet en Médecine Générale en France ; aux Etats-Unis, les estimations de prescription hors AMM en Soins Primaires approchent les 21 % [14].

Dans l'étude de Picard [15], 14 % des prescriptions étaient hors AMM par l'indication et dans celle de Chalumeau parmi les 29 % de prescription hors AMM, 23% l'étaient aussi par non respect de l'indication [16]. L'étude britannique de McIntyre en 2000, étudiant les prescriptions des médecins généralistes concernant uniquement des patients âgés de 12 ans ou moins, retrouvait un taux de 10,5 % de prescription hors AMM, 90 % l'étaient par la posologie et 8 % par l'âge [13].

Une thèse de 2010 [3] conduite en France par M. Geoffroy-Plasqui, avec la participation de la Société Française de Médecine Générale (SFMG) évaluait l'importance de la prescription hors AMM à 19,3 %. C'est sur ce dernier et plus récent résultat que notre questionnaire se basera pour définir la perception des médecins généralistes vis-à-vis de la prescription hors AMM et mettre en évidence les référentiels qu'ils utilisent pour la justifier. Les antithrombotiques, les analgésiques et antipyrétiques, les médicaments de l'ulcère gastroduodénal, les anxiolytiques et les antihistaminiques représentaient plus de 30 % des lignes médicamenteuses prescrites hors AMM. Parmi ceux-ci, six principes actifs représentaient 20 % des prescriptions et 99,5 % des prescriptions hors AMM l'étaient par l'indication.

Dans d'autres études menées en France comme celle de Marie [17] en 2007 et portant sur les inhibiteurs de la pompe à protons, leur initiation en ville était dans le cadre de l'AMM dans 35% des cas. Selon l'Observatoire National des Prescriptions et Consommations de Médicaments en 1998 une prescription sur cinq d'antidépresseurs était faite hors AMM en pratique de ville.

Des études dispersées relevées par la Cour des Comptes en 2007 rapportent par exemple qu'en Lorraine et Champagne Ardenne dans un échantillon de patients souffrant de dépression seuls 4 traitements sur 10 étaient conformes aux recommandations scientifiques [8].

Une étude dans le Nord Pas-de-Calais, sur un échantillon de 35000 patients ayant reçu une ou plusieurs prescriptions de coxibs, 30% d'entre eux sont traités en dehors des indications prévues par l'AMM.

L'analyse de la prescription de Plavix® publiée en 2002 par la CNAMTS a montré que dans 40% des cas les motifs de prescription n'étaient pas conformes à l'indication de l'AMM.

Une enquête sur la consommation de trois benzodiazépines publiée en 2001 fait ressortir que les posologies usuelles maximales recommandées par l'AMM n'étaient pas respectées et que les durées de traitement étaient dépassées dans la moitié des cas pour deux médicaments.

Dans une autre étude réalisée dans la région de Grenoble en 2004, 46,3% des prescriptions d'IPP étaient non conformes à l'AMM dont 20,4% pour des indications médicales inappropriées (l'association à un AAP ou à un corticoïde représentait 50% des cas). Cette étude a aussi mis l'accent sur trois points importants : dans 60% des cas les IPP étaient prescrits en première intention au détriment des antiacides, dans 50% des prescriptions le dosage d'IPP était trop fort, et surtout les IPP étaient trop souvent renouvelés de façon automatique sans réévaluation efficace [18].

Szeinbach a montré en 2004 que seulement 35,4% des patients sous antihistaminiques par voie orale avaient un test multi allergène positif cutané positif et seulement 38% avaient des IgE positives [19].

Une revue de la littérature faite en 1998 par Carré-Auger aborde ce phénomène et montre la complexité des situations. Il en ressort que ses origines et ses facteurs explicatifs sont multiples, divers et souvent interdépendants : l'information des médecins, la progression rapide des connaissances médicales, l'influence des laboratoires pharmaceutiques, ou encore le fait de malades particuliers et les limites du référentiel AMM. Les différents domaines thérapeutiques concernés sont la cancérologie (du fait des évolutions majeures, de la gravité et de la rareté de certaines situations), l'infectiologie, la pédiatrie (du fait de l'absence ou de la rareté des essais cliniques et l'absence de recommandations spécifiques dans le libellé officiel de nombreux produits), et la femme enceinte (Donormyl, anti-asthmatiques...) [20].

En 2001, aux USA, on estimait, grâce aux données du IMS Health National Disease and Therapeutic Index (NDTI), à 150 millions le nombre de prescriptions hors AMM

soit 21% de toutes les prescriptions. La proportion la plus importante de prescriptions hors AMM a lieu en pathologie cardio vasculaire (46%) sans prendre en compte les anti lipidiques et les anti hypertenseurs, suivie par les antiépileptiques, les antiasthmatiques, les anti allergiques, les psychotropes, les IPP, les ATB.

4. Validité d'une prescription hors AMM

Les conditions de validité reposent sur :

- L'information (risques et bénéfices)
- Une prescription de recours
- La collégialité
- La surveillance et la notification des effets secondaires

Ces conditions sont indépendantes du caractère hors AMM, elles s'imposent à toute prescription.

L'AMM garantit un rapport bénéfice / risque acceptable dans les indications et aux posologies visées, elle épargne au prescripteur de faire la preuve de l'efficacité et de la tolérance du médicament dans cette utilisation. Dans le cas d'une prescription hors AMM, le prescripteur doit être en mesure d'apporter cette preuve.

Les justifications scientifiques à un usage hors AMM peuvent reposer sur les Recommandations de Bonnes Pratiques, elles-mêmes gradées ABC, de la preuve établie au faible niveau de preuve en passant par la présomption scientifique, sur la littérature scientifique internationale et sur les AMM étrangères.

La situation de recours correspond à la prescription d'un médicament après un échec ou une mauvaise tolérance d'un traitement de référence validé. Depuis la loi du 29 décembre 2012, la priorité doit être donnée à un traitement ayant l'AMM.

Les professionnels de santé ont obligation de déclarer tout effet indésirable grave ou inattendu (article R5121-161) et ceci auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance. La notification, même pour une utilisation hors AMM, ne peut en aucun cas donner lieu à une mise en cause du prescripteur.

E. Problématiques

Les médecins ont le choix de prescrire ou non en respectant l'AMM. Des dispositifs législatifs encadrent ces deux pratiques. Mais l'hétérogénéité des situations que le médecin de ville peut rencontrer l'amène souvent à prendre des décisions complexes, parfois difficilement justifiables.

Face à l'AMM, dispositif trop restrictif pour encadrer la prescription, quelle est la pratique réelle des médecins généralistes ainsi que leurs motivations et contraintes ?

- L'AMM est-elle un cadre à respecter stricto sensu ou est-il possible de s'en affranchir ?
- Que faire lorsqu'une situation n'est pas « couverte » par l'AMM ?
- A fortiori, le praticien doit-il, dans et sous certaines conditions, s'en écarter dans l'intérêt du patient ?
- Les éléments bibliographiques mis à la disposition du praticien sont-ils suffisants et authentiquement fiables pour le lui permettre ?

On peut aussi s'interroger sur les rôles, réel et supposé, de l'AMM.

- Est-elle et doit-elle être l'unique support de la prescription ?
- Pourquoi les médecins généralistes ne respectent-ils pas tout simplement l'AMM ?
- Comment perçoivent-ils les données issues de l'AMM dans leur pratique quotidienne ?
- Quel est leur ressenti par rapport aux prescriptions hors AMM ?
- Sur quels médias d'informations fondent-ils leur décision pour prescrire hors AMM ?

Autant de questions légitimes lorsque l'on sait que cette pratique est largement répandue et qui ouvrent le champ de la décision thérapeutique et sa complexité.

Peu de données dans la littérature, d'ordre général, ont été publiées sur ce sujet, à part dans une revue de la littérature faite en 1998 par Carré-Auger [20].

La littérature fait cas de nombreuses études partielles insistant sur une molécule ou une classe thérapeutique particulière, les antipsychotiques par exemple ou sur un sous-groupe de patients bien défini comme la pédiatrie. La plupart concerne les Etats-Unis.

Pour ainsi dire, aucune étude d'ordre qualitatif ne s'est intéressée aux « ressorts » concernant ce mode de prescription, notamment en France et plus singulièrement le comportement des médecins généralistes français. On retrouve quelques articles de réflexion d'ordre personnel et des éditoriaux sur le sujet, donnant alors un point de vue particulier, souvent pondéré et parfois plus tranché dans le cadre d'une controverse [21,22, 23].

2. METHODE

A. Objectifs

- Etudier le ressenti des médecins sur l'AMM et sur le phénomène de prescription hors AMM dans leur pratique personnelle et plus généralement.
- Avoir leur avis concernant l'usage hors AMM de 5 spécialités médicamenteuses d'utilisation courante en médecine générale
- Démontrer pourquoi et sur quoi s'appuient les MG pour prescrire hors AMM.

B. Méthodologie

Nous avons choisi de réaliser une étude qualitative. Elle appartient au champ des Sciences Humaines et s'intéresse aux phénomènes non mesurables tels que les croyances, les représentations, les stratégies face à un problème, une procédure de décision... Elle a pour fonction de comprendre, de détecter des comportements, des processus, plutôt que de décrire systématiquement, de mesurer ou de comparer.

L'étude ne vise pas une représentation statistique de la population étudiée. La technique de recueil et d'analyse échappe à toute certification et programmation systématique. Il est toutefois intéressant que la sélection des participants reflète si possible la diversité de la population.

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

La Médecine Générale s'applique bien à la recherche qualitative car elle associe une dimension humaine à des contraintes scientifiques et techniques. Ainsi, la prescription, qu'elle soit d'ailleurs AMM ou a fortiori hors AMM, relève a priori d'un choix devant intégrer le rapport bénéfice-risque, la relation médecin – malade et les données actuelles de la science. Il s'agit d'une exploration dans un domaine d'étude, comme le précisait A. Strauss à l'origine de la méthode de la théorie fondée sur les faits, qui « est une théorie qui découle de l'étude du phénomène qu'elle présente. C'est-à-dire qu'elle est découverte, développée et vérifiée de façon provisoire à travers une collecte systématique de données et une analyse des données relatives à ce phénomène (...) On ne commence pas avec une théorie pour la prouver, mais bien plutôt avec un domaine d'étude et on permet à ce qui est pertinent pour ce domaine d'émerger ».

C. Population

Nous avons réalisé cette étude sur une population de médecins généralistes exerçant en Ile de France depuis plus de 4 ans d'exercice. Le recrutement s'est fait parmi un réseau de connaissances, compte tenu de la sensibilité du sujet et suite à de nombreux refus de médecins appelés au hasard.

Nous avons inclus les médecins jusqu'à saturation des données.

D. Critères d'inclusion

- Etre médecin généraliste
- Exerçant à temps plein ou partiel en cabinet de ville quelle que soit le type de structure et le nombre d'associé(es)
- Médecin remplaçant ou installé

E. Critères d'exclusion

- Médecin exclusivement hospitalier
- Médecin n'exerçant plus depuis plusieurs années
- Médecin ayant une activité exclusive autre que la médecine générale (Homéopathie, ostéopathie,...)

F. Modalités de réalisation des entretiens

Nous avons choisi de réaliser des entretiens individuels semi-dirigés dont la structure souple, constituée de questions ouvertes définissant des champs à explorer, permet de diverger pendant l'entretien pour explorer une idée plus en détail.

Tous les entretiens ont été enregistrés sur support numérique et retranscrits par écrit.

Le guide d'entretien (Cf. Annexe 1) débute par quelques questions d'ordre général sur l'AMM et la prescription hors AMM afin de faire préciser les connaissances sur le sujet et de fixer clairement le propos.

La question de savoir si oui ou non le médecin généraliste est concerné par la prescription hors AMM permet de situer le médecin face à cette pratique.

Le sujet étant souvent confidentiel et étroit, le praticien est orienté dans les questions avec des exemples précis de prescription hors AMM dans des domaines fréquents en médecine générale. On cherche à faire émerger les processus de décisions,

simples ou complexes et les sources d'informations dans lesquelles le praticien puise ses justifications.

On s'intéresse ensuite au bénéfice retiré d'une telle prescription pour mettre en avant d'autres raisons non encore évoquées.

On demande ensuite si la prescription hors AMM est considérée comme les autres prescriptions, si elle est contraire à une bonne pratique médicale afin d'en dégager les limites, les freins ou des perspectives plus positives.

G. Exploitation des données

L'analyse des données a été faite par deux médecins investigateurs, de façon indépendante puis mise en commun et comparée. L'analyse première consiste à extraire des unités thématiques avec des sous thèmes puis, dans un second temps, de manière transversale, à dégager des regroupements de thèmes.

3. RESULTATS

A. Population étudiée

La saturation des données est apparue après 13 entretiens, sur trente médecins contactés.

Les entretiens se sont déroulés du 1^{er} mai au 31 juillet 2012, pour la plupart au cabinet du médecin concerné.

B. Caractéristiques des médecins

Sexe Hommes Femmes	7 6
Année de thèse Entre 1980 et 1989 Entre 1990 et 1999 Après 2000	3 6 4
Faculté d'origine Ile De France Nantes Montpellier Brest	10 1 1 1
Mode d'exercice Seuls En cabinet de groupe Remplacements	3 8 2
Type d'exercice Activité mixte (hôpital ou clinique) Activité de ville exclusive	5 8
Lieu d'exercice Urbain Semi rural	9 5
Responsable d'enseignement ou FMC Oui Non	4 9

C. Perception de l'AMM par le médecin généraliste

1. Un cadre sécurisant

Pour la plupart des médecins interrogés, l'AMM représente un cadre définissant ou encadrant les prescriptions et ayant pour but de les « réguler », de les « orienter », de les sécuriser, en somme de guider le prescripteur :

« Un cadre avec une idée de la posologie, de la durée d'un traitement »

« Préciser le cadre dans lequel ces dispositifs médicaux et médicaments peuvent être prescrits : indications, posologie, contre-indications, précautions d'emploi, plus ou moins durée de traitement... »

« Elle sert d'encadrement des prescriptions » « c'est de nous guider dans les indications de traitement »

L'AMM est une des dernières étapes de la vie d'un médicament, une étape de validation de son usage dans certaines indications grâce à l'évaluation du rapport bénéfices/risques d'où un sentiment de sûreté véhiculé par l'AMM :

« À partir du moment où il est sur le marché cela signifie que le médicament est a priori sûr, si l'on suit les intitulés du RCP bien sûr »

« Elle permet de valider le rapport bénéfice-risque dans l'indication du médicament »

« C'est un rôle de sécurité, en précisant les indications « jugées » les plus bénéfiques pour le patient et présentant le moins de risque pour celui-ci »

Il s'agit pour l'un d'entre eux d'un « sésame pour la prescription libre d'un médicament en fonction du choix du praticien sans que celui-ci respecte nécessairement les indications ».

Pour un autre, l'AMM permettrait de « vérifier l'adéquation entre les prescriptions et les bonnes pratiques médicales ».

Il peut s'agir parfois de l'indication en tant que telle :

« Elle correspond aux indications des médicaments validées »

« Je dirai que c'est l'indication pour laquelle le médicament est commercialisé »

2. L'aspect commercial

L'AMM est demandée par les laboratoires et les médecins interrogés soulignent le caractère commercial du processus :

« Il s'agit d'un accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament, fabriqué industriellement, pour qu'il puisse le commercialiser »

« Le lien avec l'économie de santé est évident, ce qui pousse aussi à limiter les AMM »

3. Des réserves sur le système AMM

a. Une règle trop stricte

Les médecins reconnaissent dans le même temps que le cadre de l'AMM est étroit, que la règle *« comme toute règle, n'a pas de flexibilité »*, et que la modification et l'extension d'une AMM est longue et coûteuse.

b. Les études du dossier AMM

Des doutes apparaissent très tôt, parmi les médecins questionnés, sur la qualité des études commanditées par les laboratoires, sur la qualité des experts, et celle de l'autorité référente. Le contrôle des laboratoires sur les études figurant dans le dossier pose un problème évident et de plus en plus prégnant :

« Sur la base d'études sérieuses en principe, donc plutôt fiables comme indications »

« Elle se fait uniquement sur demande du laboratoire et donc la nécessité d'études spécifiques contrôlées par ceux-là même »

Certains médecins pensent que les données fournies ne sont pas exhaustives et que toutes les données ne sont pas exploitées probablement pour des enjeux économiques. Les études seraient donc restrictives et ciblées sur une population idéale :

« Lourdes procédures et donc un peu long d'élargir les indications, pas forcément au goût du jour et des trouvailles scientifiques récentes »

« Elle est basée au départ sur les éléments mis en évidence par des études, qui ne retrouvent que ce qu'elles cherchent et donc ne sont pas exhaustives quant aux indications comme aux effets secondaires »

c. La liberté de prescription

Plusieurs médecins rappellent à juste titre qu'il n'est pas interdit de sortir du cadre défini par l'AMM :

« On peut toujours sortir du cadre ce n'est pas interdit mais il faut savoir ce que l'on fait »

« Nous ne sommes pas réduits à des cadres législatifs »

Le fait que des différences existent selon les pays interpelle :

« Si chaque médicament n'a pas la même AMM pour tous les pays ; ça veut bien dire que ça peut être controversé ou que les études ne sont pas toutes les mêmes ou interprétées de la même manière... »

« Au Canada dont on sait par des études sérieuses que le Donormyl est efficace (contre les vomissements gravidiques) et a peu d'effets secondaires (...) sa balance bénéfice risque est favorable, on est dans l'AMM (...) pas en France ».*

4. Les sources d'information

Sans pouvoir en faire la liste complète, les sources les plus citées sont à la fois des sources officielles et des sources plus informelles, voire pour certaines sans caution scientifique vérifiable. Ils citent pêle-mêle :

- Courriers HAS, AFSSAPS
- Internet : sites HAS, AFSSAPS
- La revue Prescrire*
- Vidal* papier et internet ; le Dorosz*
- Laboratoires via la visite médicale (VM)
- Publications, revues médicales, journaux médicaux
- Hôpital
- Congrès
- FMC, EPP

- Media grand public : JT, magazines
- Discussions entre confrères
- Bouche à oreille : « *Lors de discussions entre collègues, toujours par hasard* »

Ce qui est souligné c'est la difficulté de trouver l'information, même officielle :

«L'information ne vient pas facilement, on n'est pas aidé de ce côté là ! »

«Le site de l'Afssaps, mais pour y être allé quelques fois ce n'est pas d'une lisibilité facile... »

Le Vidal semble être la source la plus répandue d'information officielle sur les AMM. Mais les laboratoires via les visiteurs médicaux sont également largement cités. Il s'agit là du support nécessaire à la décision médicale pour prescrire une thérapeutique dans des conditions étudiées

Il semble que les sources d'informations soient multiples et variées, soumises au hasard, d'accès a priori difficile et d'une fiabilité restant à démontrer.

D. Perception du Hors AMM par le médecin généraliste

1. Des définitions semblables

Les médecins définissent ce phénomène comme un écart de la prescription par rapport aux indications initialement prévues par l'AMM. C'est aussi un dépassement de la durée de prescription, de la posologie employée comme cela figure dans le Vidal.

a. Effet recherché nouveau

Utiliser « *un médicament pour obtenir un effet non testé par le laboratoire* » et « *donc sans aucun référentiel officiel connu, que cela soit pour l'indication, la posologie ou la durée...* ». Ce qui revient en quelque sorte à détourner l'usage d'un médicament.

b. Conditions d'utilisation différentes

Différentes de ce qui était prévu : « *Utiliser le médicament afin d'obtenir l'effet testé mais dans des conditions non étudiées donc indication respectée mais pas l'âge du patient ou la durée ou la posologie...* ».

c. Une certaine confusion

Pour certains médecins interrogés, la prescription hors AMM est « *une prescription hors recommandation officielle* ». Pour l'un des médecins interrogés, c'est la prescription d'un « *produit non autorisé* ». Et pour l'une d'entre eux : « *ce sont des indications, des doses et des interactions aléatoires* ».

2. Taux de prescription hors AMM

Les médecins interrogés évaluent le taux de prescription hors AMM entre 15% et 35%.

Un des médecins l'évalue à plus de 50%, car « *il suffit de pas grand-chose pour être hors AMM* » ; « *un jour de prescription supplémentaire d'antibiotique ou une double dose d'IPP au lieu d'une simple* ».

Pour un autre, le taux est de moins de 5% car « *les médecins généralistes préfèrent ne pas prescrire ou donner des conseils plutôt que de prescrire hors AMM* ».

3. Médicaments concernés

Les médicaments les plus cités sont les plus couramment utilisés en médecine générale à savoir les antibiotiques, les anti-acides, les IPP, les antidiabétiques oraux, les somnifères, les topiques ORL, les anxiolytiques, les médicaments à visée respiratoire, les neuroleptiques d'une manière générale, les antihistaminiques, les antalgiques. On retrouve une large gamme de molécules dont beaucoup sont utilisées dans des traitements uniquement symptomatiques donc de courte durée.

4. Les risques encourus

La première remarque qui se dégage est que toute prescription médicamenteuse est un risque qu'elle soit dans l'AMM ou en dehors.

Le risque est surtout pour le patient qui en subit les conséquences directes :

« Il en prend déjà pas mal même en étant strictement dans l'AMM, à mon avis, avec la poly-prescription, chez les personnes âgées surtout, avec les interactions dont on ignore à peu près tout à partir de 2 ou 3 médicaments prescrits ensemble... ».

Les médecins affirment que les risques sont de plusieurs ordres, à savoir : juridique, déontologique, civil, administratif et pénal mais ils n'apparaissent pas au premier plan des préoccupations.

Il est aussi fait mention du risque de ne pas être efficace et d'avoir uniquement les effets secondaires :

« Des effets secondaires sans efficacité thérapeutique par ailleurs »

Certains reconnaissent la possibilité d'un « surcoût pour tous ».

Enfin, s'en remettant au « hasard » il peut n'y avoir « aucun risque si tout se passe bien comme le plus souvent ».

5. Savez-vous si vous prescrivez hors AMM et pourquoi ?

D'après les médecins interrogés, il apparaît tout à fait plausible de prescrire hors AMM sans s'en apercevoir et même sans le savoir :

« Pense l'avoir fait souvent a posteriori, après une EPP sur le sujet ».

« Sans doute comme tout le monde, mais je suis persuadé qu'on le fait même sans le savoir ».

« Oui, même si j'évite et si je ne tente pas le diable ».

« Peut-être pas toujours » « Oui, mais sans doute plus que je ne crois ».

« Je ne crois pas et je ne cherche pas à prescrire hors AMM ou alors c'est malgré moi ».

A noter également la tentative de s'en dédouaner par un argument de globalité : *« on le fait tous ».*

E. Justifications

1. La place du médecin dans la prescription hors AMM

a. Méconnaissance de l'AMM

Les médecins interrogés avouent une certaine méconnaissance et une impossibilité pour eux de connaître toutes les AMM. Ils reconnaissent des dépassements de posologie et de durée car « *les indications sont larges* » :

« Je ne pense pas connaître toutes les AMM des médicaments même si on les trouve dans le Vidal, on ne vérifie pas à chaque fois ».

« Eh bien je ne le sais pas systématiquement, à vrai dire je ne contrôle pas toujours l'indication officielle dans le Vidal ».

« Par ignorance de l'AMM exacte ».

« Sinon aussi quand on ne connaît pas bien les AMM des médicaments et qu'on les prescrit sans être conscient que c'est hors AMM pour la maladie concernée ».

b. Principe de réalité

La plupart des médecins interrogés insistent sur l'adaptation nécessaire et indispensable au terrain, ce qu'ils nomment « *l'intelligence de terrain* ».

« Ne pas s'adapter au malade dans les prescriptions c'est une faute ».

« Je pense que les délais sont fixés par les autorités mais ils n'ont pas la pratique ».

« Tout ça ne repose pas sur beaucoup de preuves au sens de l'EBM ou avec des grades ABC, mais plus sur une intelligence de terrain acquise après des années de travail ».

« Ça n'existe pas alors on improvise avec notre savoir qui est partiel mais large ».

c. Principe d'action

Les médecins interrogés se sentent poussés par un besoin d'agir pensant répondre à une demande exprimée par le patient et qui trouverait sa solution dans un médicament.

« En l'absence d'autres alternatives et pas en première intention car des molécules ont l'AMM pour les douleurs neuropathiques ».

« Je ne mets jamais un médicament pour rien, jamais un truc inutile ni quoi que ce soit mais quelque fois il y a un côté où je suis obligé de faire comme ça ».

« En pratique vous avez un patient en face de vous (...), certains disent que c'est efficace alors pourquoi pas tenter ».

« Devant un prurit un peu gênant qui traîne, je prescris facilement ces molécules, ça doit être hors AMM ».

« On réfléchit un peu on se dit qu'est ce que je n'ai pas essayé et qui pourrait fonctionner, c'est un peu limite on est d'accord (...) il faut bien agir ».

« La morphine par exemple il y a pas d'AMM en pédiatrie ; ça va pas nous empêcher de la prescrire si on est dans une situation qui le nécessite ».

d. Les habitudes

Le recours à la justification des habitudes est largement partagé par les médecins généralistes interrogés. Ce sont pour la plupart des habitudes de prescriptions lointaines, reproductives de ce qu'ils ont appris lors de leur formation initiale :

« Par habitude, car j'ai toujours vu faire comme ça »

« Tout ça c'est ce que j'ai retenu (...) jamais rien lu de scientifique là-dessus. Juste la transmission de mes maîtres »

« En fait l'usage et une certaine habitude me poussent à le faire »

« Je prescris plus comme on me l'enseigne, les médecins expérimentés en qui j'ai pu avoir confiance, (...) que selon l'AMM et je ne sais même pas quand je suis hors AMM »

« C'est simplement une habitude que l'on apprend auprès des rhumatologues »

« Son utilisation est tellement facilitée notamment à l'hôpital où l'on acquiert bon nombre de reflexes de prescription ».

e. L'usage courant

Les services dits « *de pointe* » sont considérés comme avoir une haute valeur scientifique, donc une respectabilité irréprochable à laquelle on accorde une grande confiance. La reconnaissance par l'usage et des accords professionnels largement partagés sont souvent évoqués mais sans que les éléments qui donnent ce sentiment ou cette certitude soient mentionnés ou même identifiables.

« Parce qu'il a un bénéfice reconnu par les médecins spécialistes pour les douleurs neurogènes ».

« Lorsqu'il existe une indication reconnue par les études ou les sociétés savantes ou l'usage même si l'indication ne figure pas dans le Vidal ».

« Vous avez vu faire, vous avez entendu que, à l'hôpital ils le font ».

« Honnêtement parce que je l'ai vu faire ; en neurologie, en médecine interne à l'hôpital pendant mes stages ».

f. Principe d'autorité

Habitudes et usage découlent le plus souvent d'une certaine autorité préalable forçant le respect. La représentation ou l'image d'un médicament transmise sur un argument d'autorité, c'est-à-dire d'un spécialiste le plus souvent, forge une échelle de valeur dans la perception du médecin généraliste :

« Et j'ai vu un élément remettant en cause ma prescription et que j'ai considéré comme mineur car je me suis rappelé (...) ce qu'un ORL m'avait dit (...) c'était sans danger pour tout le monde (...) et j'ai donc laissé passer ».

« Simple reconduction d'un traitement initié par un spécialiste ou sur de simples conseils, exemple la posologie du Tanganil par l'ORL qui dépasse les doses prévues dans l'AMM, vu que le produit, un acide aminé, est franchement inoffensif ».*

Il y a aussi la prescription du spécialiste contre laquelle il est difficile d'aller en tant que généraliste. Sorte d'interdit intellectuel :

« Je ne l'initie pas en général »

« Du fait de ma situation de remplaçante, (...) en pratique je ne change rien car mon statut ne me l'autorise pas en quelque sorte »

« C'est aussi à l'occasion d'une reconduction d'ordonnance (...), je suis la prescription initiale faite par l'infectiologue référent ».

Cela peut aussi faire suite à une reconduction dans le cadre d'un protocole hospitalier mais l'esprit reste le même. :

« La plupart du temps, ils sortent de l'hôpital, ils me disent il y a un protocole et moi je l'applique ».

« On voit les patients sortir de Cardio ou autre service avec Aspégic 100, on se dit qu'ils y ont réfléchi ou même qu'ils n'y réfléchissent plus, c'est comme ça ».*

g. L'incertitude

Dans les propos de tous, l'incertitude diagnostique en médecine générale est forte. Il ressort aussi que nombre de traitements sont prescrits dans des situations où le diagnostic de certitude n'est pas aisé, ce qui pourrait s'assimiler à de l'expérimentation couplé avec un certain degré d'improvisation.

« Il existe souvent « une situation de vide en médecine générale » « donc improvisation avec un savoir partiel mais large ».

« C'est un pari : la médecine n'est pas une science exacte ni prédictive donc on essaie, on surveille, on prévient que si (...) c'est l'art médical ! ».

« Symptômes très fréquents, diagnostic précis difficile (...) et la frontière (...) est cliniquement difficile à établir ».

« Diagnostic difficile en psy et absence de preuves irréfutables comme un examen biologique ou histologique etc... ».

« Souvent en médecine générale il n'y a pas de solution codifiée pour tel ou tel patient avec tel ou tel problème ».

« Mais bon pareil on ne fait pas une fibro à chaque patient qui a des épigastralgies alors RGO, œsophagite de grade 1, 2, ou 5 on n'en sait rien alors on donne une bonne dose pour soulager vite et bien ».

« Le problème c'est le diagnostic qui n'est pas forcément précis et du coup on peut soit minorer soit majorer la posologie mais est-ce que c'est du hors AMM ? ».

« Sauf une fois pour une vieille dame vue à posteriori, pour qui je suspectais 2 épisodes d'AIT, j'ai alors introduit l'aspirine sans bilan d'imagerie ni avis spécialisé ».

« Je me suis dit qu'il y avait peut être une composante allergique ».

« Dès qu'il existe une potentielle participation allergique ».

« Donc l'art de soigner c'est une réalité, il faut rester scientifique dans une science inexacte, non prédictive et souvent en médecine générale intuitive car on ne dispose pas d'examens complémentaires, (...) on décide en toute incertitude souvent ».

h. Les contraintes d'exercice

Les contraintes d'exercice sont un thème récurrent dans les enquêtes de médecins et cette étude ne pouvait y échapper : les contraintes sont réelles et ont des conséquences sur la façon de prescrire.

« Manque de temps pour le convaincre de faire autrement ».

« L'organisation de la consultation permet difficilement de faire autrement que de prescrire ».

« Pour éviter des examens complémentaires longs et couteux ».

« Sevrage difficile, l'absence de motivations ? ».

« Reconduction automatique, automatisme de l'ordonnance... ».

Les médecins généralistes se disent submergés par l'information voire parasités par des messages de qualité variable. De surcroit leur formation ne les prépare pas à traiter l'information.

« Pas de temps dédié à cela ni de formation à la lecture critique. » « Manque de temps pour FMC ».

Malgré les contraintes et les difficultés, une véritable revendication apparaît : celle de refuser l'uniformisation. Appliquer une démarche qualité dans un domaine aussi varié que la médecine n'est pas souhaitable car de toute façon quasi impossible.

« EBM pas toujours adaptée à la médecine générale ».

« On ne fait pas n'importe quoi, on essaie de coller au plus près mais on y arrive pas toujours, c'est comme ça ».

« En médecine générale, on n'est pas des apprentis sorciers mais il est vrai que tout ce qu'on fait ne repose pas sur une médecine fondée sur les preuves ; l'EBM n'est pas toujours adapté voire rarement ».

« Je me souviens on avait demandé à des PUPH de Médecine Interne ou Rhumato leur schéma de décroissance des corticoïdes : ils étaient tous différents... tant pis, tant mieux, j'en sais rien. Je crois qu'il ne faut pas d'uniformisation dans quoi que ce soit ».

2. La place du médicament dans la prescription hors AMM

a. Le réflexe médicament

Plusieurs médecins notent la facilité d'introduire un médicament et la grande difficulté de l'arrêter :

« Ça a l'air de marcher et ne pas faire tant de mal que ça, jusqu'à ce que ... ».

« Donc la facilité de prescrire prend le pas sur la démarche de bonne pratique ».

A sa décharge, le médecin généraliste dispose de peu d'outils pour pratiquer son art :

« Faut pas après nous reprocher de les prescrire et de faire notre métier avec les seules armes dont on dispose ».

« Comment faire pour essayer de les gérer autrement qu'avec des médicaments ».

« On n'a pas d'autres moyens et c'est plus facile de reconduire le médicament ».

b. Propriétés thérapeutiques

Certains médecins emploient l'extrapolation de l'effet de classe :

« J'ai changé par une autre molécule : le Lysanxia, et ça marche ».*

« D'abord on n'a plus le droit de le prescrire, ça c'est radical mais bon ce n'est pas la seule benzo, il nous en reste d'autres ».

c. La symbolique

Certaines molécules bénéficient d'une image très positive, où l'expression de « révolution thérapeutique » est employée. *« Cette famille d'IPP a révolutionné la prise en charge de la pathologie de l'ulcère gastroduodéal et des gastrites en général ».* Avec une foi, une croyance à toute épreuve dans le médicament : *« on pense que c'est le meilleur médicament pour aider le patient ».*

d. L'effet placebo

Un médecin « joue » aussi sur l'importance de la galénique et de l'effet placebo.

« C'est le principe des gouttes en fait, euh, ils ont les gouttes de Lysanxia et on a l'impression que c'est ça qui marche, la force de persuasion ».*

e. Bénéfice secondaire

Parfois, s'ajoute l'impression de satisfaction que le médecin ressent quand le traitement est efficace et qui l'incite à poursuivre pour lui-même, le patient et pour la science :

« Éléments nouveaux utiles à la réévaluation des AMM »

« Et pour la science oui, moi à mon niveau je sais pas, mais si au fur et à mesure qu'un médicament prend de l'âge et qu'il est utilisé on se rend compte qu'il a certains effets positifs qu'on n'avait pas identifiés au départ, ou qu'on avait identifiés mais laissés de côté, comme on découvre des effets secondaires à long terme qui font qu'on retire un médicament... ».

f. Objectifs secondaires et doutes

Un médecin fait apparaître une hiérarchisation des buts recherchés de la prescription hors AMM. Soigner un mal ou un mal être, est différent d'un objectif considéré comme plus futile « *quelques kg superflus en trop* » pour lequel le Médiator* a été prescrit :

« Mais j'ai entendu par exemple après la médiatisation de cette affaire (sic Médiator), l'Epitomax*, les hormones thyroïdiennes : là c'est autre chose. Il y a le type de molécule dont on détourne un effet adverse et le but recherché qui reconnaissons-le est un peu secondaire ».*

Il y a bien un deux poids deux mesures dans ce sujet comme beaucoup d'autres et il ne faut pas oublier que « *Il y a aussi des usages dans des pathologies plus rares pour lesquelles on avance pas à pas et aussi en pédiatrie où on extrapole par rapport à des études faites chez des adultes...* ». En outre, plusieurs médecins soulignent et s'interrogent sur les qualités même du produit pharmaceutique :

« Cela dépend de la valeur intrinsèque de médicament ».

« S'il ne cache pas un effet secondaire grave à retardement ».

« Le problème, c'est quand ça se passe avec des médicaments dont les effets secondaires sont de tout autre nature, bon encore faut-il le savoir ; cf. le Médiator ».*

Tout en n'étant pas dupe de certains effets de mode qui vont et qui viennent :

« Je dirais que l'aspirine doit être pas mal prescrit hors AMM notamment chez des patients qui ont fait un pseudo AIT ou en prévention de je ne sais quoi, vu que c'est à la mode en ce moment ».

« Il y a dû y avoir une mode, ou un argument de labo ou je ne sais pas quoi mais le nombre de patients sous allopurinol en dehors de l'AMM c'est... ».

3. La place du patient dans la prescription hors AMM

a. Dans son intérêt

La recherche de l'efficacité et du bénéfice est d'abord pour le patient :

« Mais bon pareil on ne fait pas une fibro à chaque patient qui a des épigastalgies alors RGO, œsophagite de grade 1, 2, ou 5 on n'en sait rien alors on donne une bonne dose pour soulager vite et bien ».

« Je vois que le confort est meilleur ».

« Je le fais pour rendre service au patient, pour son bien en pensant que ce médicament est la solution malgré qu'il n'ait pas l'AMM pour cette indication plutôt que rien ou que parler ».

L'objectif du médecin généraliste est de soulager les symptômes : l'effet thérapeutique est considéré moins grave car ponctuel et court :

« Devant un prurit un peu gênant qui traîne, je prescris facilement ces molécules ».

« Elles doivent avoir pour effet une amélioration des symptômes. Et à mon avis, on les rencontre, je veux dire ces prescriptions hors AMM, le plus souvent, pour des traitements symptomatiques ».

b. Son influence sur le praticien

Certains médecins interrogés ressentent une « pression » des patients avec une perception négligeable des conseils apportés.

« Par facilité face à une demande insistante ».

« En face d'un patient demandeur, ou en difficulté de ne rien prescrire et de ne donner que des conseils hygiéno-diététiques donc par facilité faut le reconnaître ».

« C'est plus facile de reconduire le médicament quand le patient dit que c'est efficace ».

« Je le fais pour rendre service au patient, (...) en pensant que ce médicament est la solution malgré qu'il n'ait pas l'AMM pour cette indication plutôt que rien ou que parler ».

Les durées de traitement sont aussi difficiles à respecter à cause de la demande du patient. Le médecin généraliste n'a pas toujours les moyens d'y faire face. La persistance des symptômes va parfois à l'encontre de la durée théorique de prescription et des risques d'accoutumance (Exemple des benzodiazépines) :

« Et il faut bien reconnaître que les patients, enfin certains, nous aident pour ne pas les arrêter (...) la force de l'habitude est des 2 côtés ».

« Mais toujours en réexpliquant la tolérance, la dépendance, les effets secondaires et en essayant de diminuer progressivement ».

« Les patients ont souvent ce traitement depuis longtemps et un arrêt même progressif est difficile ».

4. Le marché

La force du marché et de ses lois constituent une attraction et une évidence difficile à contrer :

« Les médicaments si ils sont sur le marché, on les utilise, faut pas après nous reprocher de les prescrire et de faire notre métier avec les seules armes dont on dispose ».

Le médicament peut être considéré comme une solution de facilité avec cette idée magique qu'une simple « pilule » peut régler des problèmes complexes. Pour certains praticiens, l'existence d'une offre importante sur le marché créerait la demande :

« Les somnifères, c'est compliqué, l'offre est tellement importante et la demande aussi, c'est inexplicable ».

« Tout le monde ou à peu près peut rentrer dans les indications si on cède ».

« Comme par hasard on a plein de solutions chimiques offertes par l'industrie pharmaceutique ».

« Il faut reconnaître que des fois on est coincé mais pas sans ressources ».

5. La société

Le contexte social, ses difficultés et les pathologies du travail, notamment psychologiques, sont nombreuses. Le médecin ne peut pas tout et agit avec les seuls moyens mis à sa disposition :

« Polémique des arrêts de travail trop nombreux c'est soit ça, soit on inonde de tranquillisants »

« Impression de faire du mauvais travail, pas satisfaisant... »

« Pour cette pathologie psy au cabinet on ne fait pas du bon boulot (...). Consacrer allez un gros quart d'heure à des problèmes de fond qui remontent à des mois voire des années, c'est impossible. Bon on peut le faire en plusieurs consultations mais il faut bien agir et les patients le réclament aussi alors on fait une ordonnance »

« On finit chez le toubib ou le psy et qu'est ce qu'ils font eux et bien ils font ce pourquoi ils sont payés : ils prescrivent ce qu'ils ont à leur disposition : des anxiolytiques, des antidépresseurs et pour longtemps et pour le plus grand bonheur des labos ».

6. Les nombreuses réserves

a. Informations et sources

Beaucoup d'entre eux soulignent la difficulté de trouver l'information justifiant une prescription hors AMM, la littérature n'offre pas un grand recours. L'intime conviction et le réseau informel par lesquels circule l'information sont privilégiés :

« Il faut être sûr des ses sources, c'est le plus difficile. On ne peut pas tout vérifier ».

« A ma connaissance les études sur ça ce n'est pas limpide (...) mais en pratique ».

« L'usage HAMM c'était comme anxiolytique en CHU » « Tout ça c'est ce que j'ai retenu (...) jamais rien lu de scientifique là-dessus. Juste la transmission de mes maîtres ».

« En pratique l'information est difficile à trouver pour tout un tas de raisons (...) Rareté des publications, le fait que cela soit hors cadre et pas forcément étalé facilement, le manque de temps disponible pour trouver l'info, la

confiance que l'on accorde aisément à quelque chose qui nous parle ou dont on est intimement convaincu ».

La difficulté de trouver un référentiel clair et sérieux dans certains domaines et notamment en pathologie cardiovasculaire est aussi au premier plan, avec en outre la confusion que certains guides officiels insinuent.

« Dans les recommandations de l'HAS aussi, à une époque, je n'ai pas revérifié, ils conseillaient l'aspirine dans les AOMI alors que zéro AMM ».

La confiance accordée aux « enseignants » semble déterminante dans le renouvellement de processus de prescription par une sorte de mimétisme qui ne dit pas son nom.

« Je prescris plus comme on me l'enseigne, les médecins expérimentés en qui j'ai pu avoir confiance, que selon l'AMM ».

La rumeur est aussi présente dans le processus de décision. Dans l'attente et en anticipant une extension d'AMM (Baclofène*) car « on en entend beaucoup parler »

« Les études ne sont pas claires mais on a vu faire, entendu que, à l'hôpital (...), des cas qui marchent ».

b. Subjectivité dans le rapport Bénéfice / Risque

Beaucoup de praticiens insistent sur la recherche d'un rapport Bénéfice / Risque favorable mais ils ne sont souvent pas en mesure d'expliquer comment procéder en pratique. C'est un savant calcul prenant de nombreuses variables en compte et dont le résultat ne peut être connu à l'avance.

« Oui, même si j'évite et si je ne tente pas le diable, en recherchant un rapport bénéfique / risque favorable ».

« Mais le rapport bénéfice/risque doit à mon sens toujours être mesuré ».

« C'est un pari, je le répète la médecine n'est pas une science exacte et encore moins prédictive, on ne sait pas comment un patient va réagir par rapport à telle ou telle molécule alors on essaie, on surveille, on prévient que si (...) c'est l'art médical ».

« Conséquences du hors AMM pour cette classe thérapeutique sont négligeables par rapport aux bénéfices attendus ».

c. Un certain empirisme

Nombreux sont ceux qui mettent en avant le retour d'informations par les patients justifiant alors un certain empirisme dans leurs conduites de prescription hors AMM.

« On a un retour des patients, on se fait sur ses propres mini expériences de travail ».

« Mais le retour d'expérience c'est plus sympa ».

« Il existe aussi souvent un retour positif des patients, et si ce n'est pas le cas, je stoppe la prescription et je change de molécule ».

L'un des médecins reconnaît qu' *« il n'y a pas beaucoup de preuves au sens de l'EBM ou des grades des études mais avec l'intelligence de terrain, grâce à l'expérience acquise, l'efficacité dans un certain nombre de cas, on constate des résultats positifs ».*

D'aucuns évoquent :

« Prescription sans diagnostic de RGO ou d'ulcère gastroduodéal, essai thérapeutique... ».

« Facilité d'utilisation, propriétés pharmacocinétiques propres sciemment recherchées ».

« Potentialisation d'un effet d'une autre molécule ».

« Protection vis-à-vis d'un effet adverse d'une autre thérapeutique associée et nécessaire ».

« Réflexion sur les propriétés d'une molécule potentiellement intéressante dans la symptomatologie à traiter. Et on essaie ».

« Situations compliquées mais pas sans ressources thérapeutiques après un peu de réflexion ».

« C'est que l'expérience, le feeling ».

« Un peu comme un test thérapeutique et pour soulager en premier lieu le patient ».

« Je fais un essai (...) ».

« On réfléchit un peu on se dit qu'est ce que je n'ai pas essayé et qui pourrait fonctionner ».

d. Défiance vis-à-vis des autorités

Une tendance se dégage sur l'appréciation plutôt négative des agences d'autorités en matière de santé. Considérées comme éloignées du terrain, elles n'auraient pas la légitimité pour dicter la conduite à tenir des praticiens :

« Les autorités décisionnaires n'ont pas la pratique ».

« Décalage autorités et réalités de terrain ».

« Encore faut-il définir les bonnes pratiques médicales ? ».

L'incohérence scientifique est mal perçue et des doutes croissants apparaissent sur la qualité du travail d'évaluation :

« Molécules à effets thérapeutiques multiples et dont l'AMM n'est délivrée que pour un ; exemple : BZD avec 5 effets différents et Rivotril : épilepsie uniquement ».*

« Et si on retire des AMM, on retire des médicaments au fur et à mesure, c'est bien qu'on se rend compte que, finalement le médicament était mal évalué ou avec des évaluations biaisées ».

« Qu'il y avait des recos à respecter même si elles étaient hors AMM et que c'aurait été une erreur médicale que de ne pas les suivre ».

« Etudes le disent mais pas l'AMM. Alors on suit qui ? ».

« On a plusieurs sons de cloche, on se trouve au milieu, il faut choisir un côté ».

« Dans les recommandations de l'HAS aussi, à une époque, je n'ai pas revérifié, ils conseillaient l'aspirine dans les AOMI alors que zéro AMM ».

« Ne pas attendre qu'une institution nous dise quoi faire ; la preuve ils sont en train de tout remettre en cause à l'HAS ».

« On peut se poser des questions sur la nature et la qualité du travail initial, elles sont pourtant passées ces molécules ».

e. Défiance vis-à-vis des études

Les études qui peuplent la littérature médicale sont également montrées du doigt mettant en exergue leurs faiblesses, les nombreuses dépendances et conflits d'intérêts, ainsi que la difficulté à retranscrire dans la réalité les résultats :

« Les études sont faites à la demande des labos pour qu'elles montrent un effet significatif, un plus pour les malades, enfin je devrai dire pour certains critères d'appréciation, les fameux critères intermédiaires, sur des patients hyper sélectionnés dans des services de pointe ».

« À une époque les bêtabloquants étaient formellement contre indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et n'avaient donc pas d'AMM alors qu'ils avaient un intérêt démontré par les pays du Nord. Il y avait un risque de faire les études pour les labo ».

« Aussi en pédiatrie où on extrapole par rapport à des études faites chez des adultes ».

« Il faut simplement espérer que tout ça est bien fait et dans l'intérêt premier du patient ».

« Après malheureusement nous n'avons pas accès à toutes les données, les études tout de suite ».

7. Les besoins exprimés par les médecins interrogés

Les médecins généralistes interrogés font le constat des problèmes qui entourent la prescription hors AMM et même la prescription en général. Ils souhaitent des changements sur plusieurs points et émettent des pistes.

a. La nécessité de données fiables

« Il nous faut des indications scientifiquement prouvées, selon des recherches sérieuses et publiées dans des revues fiables ».

«Se tenir informer (...) en s'abonnant à des revues sérieuses ».

« Une validation par des experts indépendants et des études fiables ».

« C'est le problème de l'accès à ce genre de données. Ce n'est pas très diffusé, les sites internet sur lesquels on peut aller, les médecins blogueurs qui

relaient les bons articles ou les études fiables ; on n'est pas du tout formé là-dessus au cours de nos études ».

« S'appuyer sur des relais fiables ».

« On ne dispose pas d'un passé de recherche en soins primaires très fourni, rien n'est adapté à notre pratique, très peu de référentiels ».

b. La nécessité d'une simplification

« Principes de bases de prescription ».

« Réduire le nombre de médicaments ».

« Prescrire les médicaments que l'on maîtrise vraiment ».

c. La nécessité d'une véritable réévaluation

« Réévaluer l'AMM plus rapidement ».

« Une vraie pharmacovigilance ».

d. La mise en avant d'un certain professionnalisme

Un besoin de reconnaissance apparaît dans les dires des médecins interrogés quand ils évoquent une *« Conscience professionnelle »* ; *« un principe moral et déontologique »* :

« Moi, je me méfie des nouveautés, j'attends longtemps surtout que [La Revue] Prescrire® dit qu'elles sont rares, les nouveautés qui apportent vraiment quelque chose ».

4. DISCUSSION

A. Limites de l'étude :

1. Le recrutement des médecins

La difficulté de trouver des médecins généralistes pour participer à cette étude est à noter. Nombre de refus ont été justifiés par l'absence de temps à consacrer à ce sujet, ou sa faible importance ou encore le fait de ne pas y être associé. Il apparaît aussi que la nature du sujet, dans le contexte actuel de « l'affaire du Médiateur* » où l'expression même de « hors autorisation », s'est trouvée associée à la notion « d'interdit » ou de « répréhensible », a inspiré la méfiance chez certains médecins.

Nous avons recruté les médecins parmi un réseau de connaissances établies, lors de stages, de remplacements et parmi les confrères de médecins connus. Certains ont une responsabilité d'enseignant et ne sont pas forcément représentatifs de la population générale.

Il s'agit toutefois d'une étude qualitative qui ne demande pas d'obtenir un échantillonnage représentatif mais qui permet de rassembler des réponses aussi variées que possible jusqu'à obtenir une saturation des données. Le mode opportuniste de l'échantillon peut ne pas faire apparaître certaines réponses.

2. Biais déclaratif / de mémorisation

Le fait de choisir des réponses adaptées à ce que l'interlocuteur souhaite entendre ou ce qu'il pense vouloir entendre influe le caractère authentique des témoignages.

Le choix des molécules, d'usage courant en médecine générale, dont il fallait justifier l'emploi hors AMM a sans doute pu aussi déstabiliser certains praticiens, ne voyant pas d'exemples concrets dans leur pratique récente. Il peut en effet être difficile de se remémorer ce genre d'exemples et d'en fournir une explication précise et neutre.

En « imposant » ce choix de molécules nous voulions éviter que le médecin choisisse lui-même ses prescriptions, soit peu risquées et validées scientifiquement, soit au contraire des prescriptions risquées, illogiques voire dangereuses par goût de la provocation.

Pour améliorer l'objectivité et la qualité des réponses, il aurait fallu être présent au moment de la prescription hors AMM c'est-à-dire en consultation réelle, la repérer, en comprendre les tenants et les aboutissants, le contexte, l'influence du patient, les contraintes possibles et ensuite pouvoir en discuter immédiatement avec le praticien.

Une telle étude ne semble pas réalisable compte tenu des réticences des médecins à une immersion dans l'intimité de leur consultation.

Le nombre d'entretiens nous a paru suffisant pour permettre d'être un reflet de la question, étant arrivé à un ensemble de données saturées, même si, inévitablement, certains points ont pu échapper au recueil des données.

3. Comparaison des résultats aux données de la littérature

Le peu de données de la littérature limite les possibilités de comparaison des résultats.

La revue de Carré Auger mentionne les principales raisons de prescription hors AMM.

Les différents modèles de processus décisionnel décrits dans la littérature, peuvent être utiles dans la compréhension de l'élaboration d'une telle prescription. Cela permettra de savoir si elle se distingue ou non d'une prescription conforme à l'AMM.

B. L'Autorisation de Mise sur le Marché

1. Un cadre sécurisant

La plupart des médecins interrogés définissent l'AMM pour ce qu'elle est, c'est-à-dire un cadre pour la prescription. Ils qualifient souvent ce cadre de sécurisant. Il s'agit d'une double sécurité : pour le patient, d'une part, avec l'assurance de prescrire une molécule bien étudiée dans un contexte précis mais qui doit correspondre à son cas personnel. D'autre part, une sécurité pour le médecin qui limite ainsi la prise de risque dans la prescription et évite des complications et des effets secondaires qui pourraient lui être reprochables, compte tenu du contexte de judiciarisation croissante dans le domaine médical.

Certaines réponses sont surprenantes. En effet, l'AMM, pour quelques-uns, se confond avec l'indication et les bonnes pratiques médicales. L'AMM ne constitue en rien une indication et encore moins une bonne pratique [21]. Le libellé défini par l'AMM représente la situation pour laquelle le rapport bénéfice / risque du traitement a été étudié et évalué comme favorable. L'indication, elle, peut « vieillir » et ne plus correspondre à des concepts passés (exemple de nombre d'antibiotiques avec l'indication : « surinfections de bronchite »). Autre cas de figure : pour un médicament « générique » : nul ne demandera de modification de l'AMM alors qu'il peut très bien être recommandé par un groupe d'experts, à tort ou à raison (exemple passé du clonazepam pour le traitement des douleurs neuropathiques). Là encore, il y a le désir d'une sécurité et la quête d'un guide qui n'existe pas en médecine.

Le cadre de l'AMM apparaît comme une garantie et une protection pour les médecins dans le contexte actuel où l'utilisation hors AMM de certaines spécialités a conduit à plusieurs scandales tels l'utilisation du Médiator® ou les prescriptions d'hormones thyroïdiennes dans la prise en charge du surpoids, ou interrogations telles l'emploi du Misoprostol pour le déclenchement des accouchements ou de Diane 35® comme contraceptif. Les MG sont peut-être amenés à « repenser l'AMM » face aux différentes mises en garde de l'ANSM, dont l'attitude semble aller à l'encontre d'une certaine « culture de la prescription hors AMM » en médecine générale.

2. Le rôle des laboratoires dans l'AMM

Les MG sont conscients de l'aspect commercial évident et du nombre toujours grandissant des molécules mises sur le marché mais ne semblent pas connaître en détail les différentes procédures d'obtention des AMM. Ils évoluent, comme tout un

chacun, dans le système marchand et s'étonnent de l'abondance des molécules à service médical rendu minime voire nul parfois, tout en le subissant.

Les vraies innovations sont rares ; d'après une étude canadienne [24] entre 1990 et 2003 sur les 1147 nouveaux médicaments, 68 (5,9%) remplissaient les critères d'un médicament nouveau ; les autres qualifiés de « Me-Too » n'apportaient pas de substantielle amélioration par rapport aux médicaments existants. En France, la revue Prescrire fait le même constat chaque année ; son panorama annuel note que la proportion des produits qui « *n'apportent rien de nouveau* » par rapport aux vraies innovations va croissant : on en retrouve ainsi une proportion de 81% dans les 5 dernières années, contre 66% dans les 5 années précédentes [25].

Le rôle de l'industrie pharmaceutique est majeur car il est le promoteur du médicament. Le développement d'un médicament dans un objectif premier de bénéfice économique et de rentabilité peut expliquer l'absence de réelle innovation. Le développement de molécules dans le traitement des maladies rares ou la réalisation d'études, longues et coûteuses pour l'obtention de nouvelles AMM pour des molécules anciennes et parfois tombées dans le domaine public, ne sont pas rentables pour l'industrie pharmaceutique.

3. Critiques de l'AMM

Les profondes réserves que les médecins émettent à l'égard de ce système AMM, en soulignant sa complexité, les différences entre pays, la fiabilité douteuse de certaines données qui permettent l'accès au marché des médicaments, sont peut-être l'écho d'une critique de plus en plus vive d'un système complexifié à dessein.

L'état d'esprit initial de l'AMM était celui formulé par la revue Prescrire en 1982 : « l'AMM ne doit pas être comprise comme un texte administratif, rigide, immuable et sans faille, mais comme le résultat d'un énorme travail scientifique d'évaluation effectué par la commission d'AMM, à partir d'expertises analysées par des rapporteurs compétents, motivés et indépendants » ; esprit conforté alors par le président de la commission d'AMM le Pr Marcel Legrain [26]. Aujourd'hui, ce système apparaît perverti aux yeux des médecins qui se sentent contraints de s'y plier sans lui faire véritablement confiance.

C. Les prescriptions hors AMM

1. Ce qu'en pensent les médecins généralistes

a. La définition

Les définitions sont conformes à ce que représente la prescription hors AMM. Cet « *écart de la prescription* » par rapport aux indications initialement prévues dans l'AMM s'apparente à une sorte de « *détournement* ». Néanmoins, la législation encadrant la liberté de prescription ne la définit pas ainsi.

Un petit nombre de médecins interrogés assimile la prescription hors AMM à une prescription « hors recommandation officielle », ce qui représente une confusion puisque l'AMM n'est pas une recommandation comme elle n'est pas une indication exclusive en tant que telle.

b. Le taux de prescription hors-AMM

Concernant le taux des prescriptions hors AMM en France, la plupart l'estime autour de 20%, taux retrouvé dans l'étude PHAMM [3] utilisant elle-même les données de l'étude G2PM « Impact de la participation des Généralistes à un Groupe de Pairs sur la qualité de la Prescription Médicamenteuse », réalisée en 2006 par la Société Française de Médecine Générale [27]. Sur les 8753 ordonnances exploitables soit 35297 lignes de prescription, 3865 ordonnances comportaient au moins une ligne hors AMM. Tous les médecins de cette étude ont au moins une fois prescrit hors AMM. La moyenne par médecin était de 38,9 lignes de prescriptions hors AMM. Le nombre de lignes de prescription hors AMM variait d'une ordonnance à l'autre et allait de 1 ligne (53% du total de l'étude PHAMM) à dix lignes et plus (0.3%). Les médecins de cette étude ont prescrit en moyenne 1,9 lignes hors AMM par ordonnance [3].

L'étude de Radley [14] les évaluait à 21% alors que le rapport de l'Assemblée Nationale [8] retrouvait des taux de 30 à 50% de prescriptions hors AMM.

c. Les médicaments concernés

Les médicaments cités sont ceux de la Médecine Générale, la plupart des molécules pouvant trouver une utilisation hors AMM. Cet usage est estimé plus fréquent dans des traitements de courte durée à visée symptomatique mais il n'existe pas de données dans la littérature sur ce point précis.

Les MG interrogés ont une perception assez juste des PHAMM sur ces trois points.

d. Risques encourus et problèmes posés

Les risques évoqués sont, comme on pouvait s'y attendre, d'abord ceux encourus par le patient. Viennent ensuite les risques d'ordre juridique, déontologique... mais les médecins généralistes semblent ne pas s'en soucier outre mesure.

La qualité de la relation médecin-patient permet-elle, peut-être, un rapport de confiance et de tolérance du patient vis-à-vis d'éventuelles erreurs du médecin ?

Les médecins pensent sans doute que les patients sont conscients de l'aléa thérapeutique se cachant derrière chaque traitement, sans pour autant savoir s'il s'agit d'une prescription hors AMM. La plupart des patients ignorent d'ailleurs probablement ce que cela signifie.

Il faut reconnaître une jurisprudence plutôt favorable, à travers des arrêts du Conseil d'Etat et de la Cour de Cassation, qui a admis à plusieurs reprises que le « médecin pouvait établir une prescription hors AMM dès lors que le traitement est reconnu efficace et non dangereux par la communauté et la littérature scientifiques ». Elle l'admet également quand « le médecin est en mesure de justifier son indication et son geste au regard de l'état du patient, de sa demande et des connaissances médicales du moment ». La loi du 29 décembre 2011 qui suit l'affaire du Médiateur reconnaît en quelque sorte cette jurisprudence et pose clairement le principe de la possibilité de prescription hors AMM avec les conditions préalablement exposées.

Face à cette pratique, plusieurs problèmes ont été notés par Carré Auger [20] :

Les prescriptions hors AMM peuvent aussi être à l'origine de problèmes d'efficacité et de sécurité pour le patient. Les conséquences des prescriptions hors AMM en terme d'efficacité thérapeutique sont peu étudiées et les données tellement disparates compte tenu de la multitude des domaines concernés, qu'il est impossible de les évaluer sinon au cas par cas.

L'absence de protocole de suivi particulier du patient, l'absence de procédure écrite, l'absence de concertation avec le fabricant, la méconnaissance du rapport bénéfices/risques et des doses optimales du médicament en l'absence d'études officielles rigoureuses, peuvent exposer le patient aux effets indésirables potentiels du médicament.

Les MG interrogés vont dans le même sens en pointant du doigt notamment les problèmes éthiques.

Randall rapporte ainsi 32 exemples d'utilisations hors indication officielle à l'origine d'effets indésirables plus ou moins graves. De même, certains médicaments utilisés hors AMM étaient donnés sans preuve d'efficacité [28].

Néanmoins, certains traitements prescrits hors AMM peuvent se révéler efficaces malgré l'absence d'étude. Plusieurs exemples existent : les bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque dont l'intérêt avait été montré dans les pays scandinaves dix ans avant que l'industrie pharmaceutique prenne le risque de réaliser des études de grande ampleur. Le Baclofène dans le sevrage alcoolique est un exemple actuel.

Les problèmes éthiques peuvent alors se poser en d'autres termes, celui de priver le patient du bénéfice potentiel d'un traitement hors AMM, plus efficace ou mieux toléré qu'un traitement « officiel » [22].

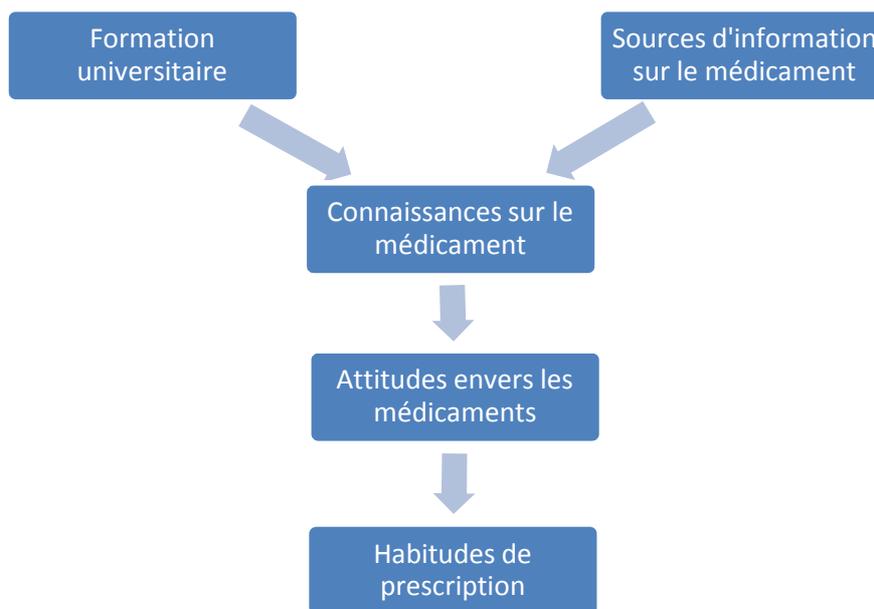
Nonobstant, la justification d'une telle prescription doit être d'autant plus mesurée que certaines prescriptions hors AMM ont un caractère peu documenté voire expérimental. Il peut s'agir d'études non contrôlées comprenant peu de sujets [23].

2. Pourquoi prescrire Hors AMM ?

On retrouve dans les déterminants justifiant la prescription hors AMM, le modèle théorique proposé par Caamaño pour la prescription en soins primaires [29]. Il distingue deux sortes de déterminants :

- Intrinsèques, liés à la formation du médecin et aux sources d'information sur le médicament qu'il utilise.
- Extrinsèques, à savoir le patient, l'administration et l'industrie pharmaceutique, qui correspond à l'interaction du médecin avec son environnement.

Pour les auteurs, la théorie de l'apprentissage « connaissance-attitudes-pratiques » explique la façon dont la formation du médecin et les sources d'information sur le médicament influencent ses prescriptions.

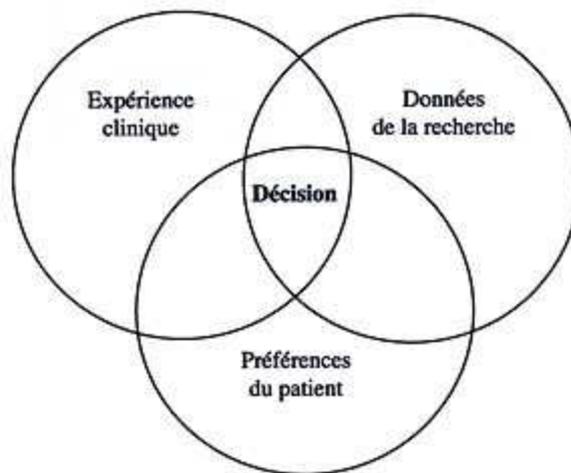


Et la théorie de la « satisfaction des besoins » sous-tend les relations du médecin avec les facteurs environnementaux qui sont les relations avec :

- L'industrie pharmaceutique
- L'administration
- Les patients

Cette double théorie ne fait apparaître au premier plan ni les facteurs médicaux ni la relation médecin-malade.

C'est l'Evidence Based Medicine qui appréhende ces facteurs. Elle permet de comprendre à partir de quels éléments le médecin décide du traitement le plus adapté à la situation clinique. Mais ce sont alors les facteurs environnementaux, socioculturels (organisation du système de santé, opinion des pairs, interaction avec l'industrie pharmaceutique, influences diverses...) qui échappent au modèle de la médecine fondée sur les preuves.



Une synthèse des deux modèles semble une approche réaliste de la prescription qu'elle soit d'ailleurs dans l'AMM ou hors AMM.

Un modèle de processus décisionnel pour les nouveaux médicaments développé par Miller en 1974 est intéressant car il résume les différentes approches existantes. Il peut aussi, en partie, trouver une application dans les prescriptions hors AMM. Il distingue quatre groupes [80] :

<p style="text-align: center;">Caractéristiques individuelles</p> <p>Intégration dans les réseaux sociaux professionnels</p> <p>Caractéristiques personnelles</p> <p>Caractéristiques de pratique</p> <p>Comportement de communication</p>	<p style="text-align: center;">Perception par le médecin de la situation</p> <p>Environnement socio culturel</p> <p>Caractéristiques du patient</p> <p>Influences organisationnelles</p>
<p style="text-align: center;">Attributs de l'innovation pharmaceutique</p> <p>Coût</p> <p>Avantage relatif</p> <p>Réponse au traitement</p>	<p style="text-align: center;">Sources d'information</p> <p>Visiteurs médicaux</p> <p>Articles</p> <p>Formations</p> <p>Confrères</p>

Miller souligne que, dans la prescription de médicaments nouveaux, la nature des sources d'information et les caractéristiques de l'innovation sont les facteurs les plus importants du processus de décision.

Dans la prescription hors AMM, les MG interrogés portent en effet une grande attention à la qualité de l'information, aux caractéristiques du médicament mais la dimension relationnelle avec le patient apparaît tout aussi importante avec leur « retour ».

On ne peut exclure, également, dans ce genre de prescription, une part d'irrationnel. Cette variable non négligeable trouve sa source dans le « face à face » entre le médecin récepteur d'information et la personne ressource (confrères, visiteur médical, leaders d'opinions). Elle prend alors parfois les traits de la rumeur, de l'empirisme et de l'expérimentation.

a. Les habitudes

La première des justifications est l'habitude. Comme on le voit, c'est un long processus qui aboutit à ce comportement passant par nombre d'étapes influentes et les PHAMM ne semblent pas y échapper.

En effet, ce qui est mis en avant, c'est « l'intime conviction », l'usage, les habitudes prises très tôt dans le cursus qui servent alors de fondement. A ce niveau, la transmission magistrale verticale apparaît constituer une étape importante dans ce processus influençant. Il en ressort un mimétisme puissant, un automatisme prenant le pas sur l'esprit critique qui devrait normalement accompagner chaque prescription.

Dans l'étude de Picard [15], en dermatologie, la majorité des prescriptions hors AMM étaient basées sur un niveau de preuve moyen (24%) ou faible (70%). Les prescriptions étaient d'autant plus hors AMM que les médecins étaient plus expérimentés ou exerçaient des responsabilités plus importantes dans le service. Les prescriptions pouvaient être soumises à des habitudes ou à des influences temporaires. L'unité de lieu entraînait probablement une interdépendance des prescriptions, le dialogue entre les praticiens étant plus facile, les habitudes thérapeutiques parfois fortes. Les cas cliniques de la littérature étaient la source principale d'information sur les prescriptions hors AMM pour 40% des 55 dermatologues interrogés.

Feron et al. [30] dans une revue d'articles sur la prescription d'ATB, constatent que plusieurs études démontrent un aspect routinier et auto-entretenu de cette prescription.

Les difficultés à changer ses habitudes d'un point de vue sociologique gravitent autour de deux axes principaux : les déterminants du comportement et ceux de l'intention. Les variables sont nombreuses et ont trait à des croyances multiples dont il est difficile de se défaire.

L'habitude fait en effet régresser la pensée au stade du sentiment, de l'automatisme et de l'instinct en soumettant l'activité réflexive aux finalités de la vie et, plus particulièrement, de l'action motrice animale [31]. Une prescription reposant sur une telle irrationalité ne peut pas garantir au patient une sécurité suffisante.

b. La nécessité d'action

La nécessité d'action du médecin peut également surprendre. Cet activisme se matérialise souvent par une prescription et le problème soulevé est qu'il concerne non seulement des prescriptions conformes à l'AMM mais aussi en dehors AMM et par conséquent dont le rapport B/R est flou. On approche là les limites de la science médicale pour flirter avec empirisme et expérimentations mais toujours « en dernier recours » selon leurs dires. Certains médecins enquêtés le disent clairement : l'expérience acquise au fil des années passe par des « mini expériences » avec le « retour des patients » en juge de paix !

Mais comment faire autrement ? L'EBM ne suffit pas et son logiciel ne semble pas adapté aux situations que rencontrent les MG. Est-ce une caractéristique du médecin français ? Est-ce aussi lié au modèle de notre système de santé ?

Les médecins français sont dans une **logique de réparation instantanée** par le biais de médicaments qu'ils justifient toujours par certaines contraintes liées à l'exercice de leur travail ; savoir entendre la plainte et fidéliser le patient d'où le rituel de l'ordonnance. Le paiement à l'acte permet au patient, en quelque sorte, de disposer du dernier mot en retenant son règlement si les besoins n'ont pas été satisfaits. Valider la légitimité professionnelle par l'ordonnance est la preuve de la capacité du médecin à poser un diagnostic et proposer un traitement. Gérer la fatigue et les consultations difficiles représente une charge de travail élevée qui conduit à prescrire davantage [32].

Cette étude de Rosman [32], comparant les médecins français aux médecins néerlandais, montre aussi que ces derniers ont des conditions d'exercice très différentes (tant sur l'accès au médecin, sa rémunération, le seuil de consultation ou la délégation de tâches) et sont dans une **logique de restriction** considérant que le médicament n'est pas l'outil central du traitement. Ceci explique peut-être en partie pourquoi les dépenses de médicament sont, en France, 80% plus élevées qu'aux Pays Bas.

La décision est guidée par des considérations clinico-pharmacologiques mais aussi par l'expérience personnelle et par le réseau social d'information dans lequel le médecin se situe. La Revue Prescrire met en avant également cette « part imprévisible » de la décision parmi les données de références issues de l'évaluation, les éléments d'ordre pragmatique à prendre en considération pour chaque patient et cette note d'irrationnel qui gouverne chaque médecin [33].

c. Une formation et une prescription sous influence

Le médecin est tout au long de sa carrière en contact avec l'industrie pharmaceutique. La formation qu'elle soit initiale ou continue, fait l'objet d'intervention des laboratoires. La majorité des séminaires médicaux sont sponsorisés par l'industrie pharmaceutique. De nombreux ouvrages médicaux de formation sont également publiés par des laboratoires.

Toute la vie de l'interne de médecine générale est marquée par l'intervention des visiteurs médicaux, à travers les pots de départs ou congrès subventionnés et jusqu'il n'y a pas très très longtemps encore, la distribution d'objets promotionnels (réglettes ECG, stylos, etc...).

Une étude anglaise [34] met en évidence que, contrairement à ce qu'ils pensent les médecins sont plus influencés par les sources commerciales que par les sources scientifiques pour se faire une opinion sur les médicaments. Un des rapports de l'Inspection Générale des Affaires Sociales a montré que les médecins généralistes sont dans la plupart dans l'incapacité de faire la part des choses entre une information fiable et scientifique et la promotion publicitaire [7].

Une étude américaine [35] a examiné l'influence que pouvaient avoir les échantillons médicamenteux remis aux médecins. La disponibilité des ces échantillons incite les médecins à utiliser un médicament qui n'est pas leur traitement habituel.

A. Vega a enquêté auprès de MG au sujet de leurs relations avec l'industrie pharmaceutique. Elle en a déduit un *modus operandi* qui consiste pour les firmes, à induire de façon précoce des habitudes de prescription en étant perçu d'emblée comme une aide, en alimentant les croyances et en marquant la mémoire des prescripteurs. Une présence continue et rapprochée des prescripteurs via la VM, contrôler et brouiller l'information sur les médicaments, multiplier les alliés, cibler les moyens et les gros prescripteurs, jouer sur des peurs, jouer sur les courants théoriques dominants en médecine, entretenir les conflits d'intérêts... sont autant de moyens stratégiques pour influencer les prescriptions [65].

d. Le rapport Bénéfice/ Risque

La difficulté qu'éprouve le médecin à estimer **le bénéfice et le risque**, constitue un écueil majeur de ce type de prescription mal étudiée car il lui manque des données que le seul l'avenir lui fournira.

Aucune action thérapeutique n'est pertinente sans une analyse continue du rapport bénéfices / risques. L'ancienneté et l'essentialité de cette notion est rappelée dans le serment d'Hippocrate : « *Je dirigerai le régime des malades à leur avantage, suivant mes forces et mon jugement, et je m'abstiendrai de tout mal et de toute injustice* ».

Le médecin doit choisir parmi les nombreuses thérapeutiques les mieux adaptées à son patient dans le but de lui apporter le bénéfice maximum et ce alors que chaque patient est différent, même à l'intérieur d'un cadre nosologique semblable.

Jean-Pierre Boissel et Pierre Gallois proposent une méthode, définissant et hiérarchisant les objectifs thérapeutiques : « L'attente du patient est d'échapper à un événement, un symptôme gênant, une réduction de son autonomie, un état de mal être, une souffrance. L'objectif thérapeutique est alors fondé sur l'identification des moyens capables de répondre à cette attente » [36]. Définir un objectif nécessite « la conjonction des attentes et besoins du patient avec la connaissance que possède le médecin des risques encourus par ce patient en fonction de ses caractéristiques propres » [36]. Ils remarquent, comme on le perçoit dans les entretiens, que chaque prescripteur définit ce qu'il attend de la prescription le plus souvent de façon implicite, que la notion n'est pas formalisée et les objectifs parfois non pertinents comme dans le cas de l'automatisme d'un renouvellement d'ordonnance.

L'identification de l'objectif thérapeutique est le préalable indispensable au passage à l'action c'est-à-dire à la prescription. Ensuite les objectifs sont hiérarchisés en fonction « de leur utilité perçue pour et par le patient ». Il existe une « hiérarchie standard » communément admise dans les pays occidentaux : augmentation de l'espérance de vie, diminution de la survenue des événements morbides non létaux, disparition des symptômes gênants, prévention du handicap et amélioration de la qualité de vie. Mais parallèlement il est impératif de tenir compte de la hiérarchie propre du patient qui peut être différente de celle-ci.

Enfin, une prescription ne peut se justifier que si les objectifs thérapeutiques sont définis et acceptés permettant ainsi de surveiller son efficacité. Au sujet de l'efficacité d'une thérapeutique, Jean-Pierre Boissel rappelle plusieurs paradigmes entourant cette notion : celui de sa mesure par l'essai clinique randomisé en double aveugle, celui de sa prédiction et celui du patient qui sera ou non guéri. Il explore également la décision en santé, et « dans le cas le plus simple, l'alternative est de traiter ou ne

pas traiter, mais chacune de ces options est un arbitrage entre des avantages et des inconvénients. C'est la possibilité de guérir mais à quel prix ? » [37].

Pour cela, il explore **la loi du modèle d'effet** qui reste mal connue, difficile à définir car faisant appel à plusieurs champs disciplinaires mais qu'il énonce en ces termes : « le bénéfice d'une thérapeutique pour un patient donné est une fonction du risque que survienne sans la dite thérapeutique l'événement que l'on veut éviter » [37]. Cette loi signifie que le bénéfice attendu d'une thérapeutique peut être prédit mais à la condition que cette fonction soit connue. Cette loi nous dit aussi que cette prédiction requiert la connaissance du risque sans traitement pour le patient. Or la fonction est souvent complexe et il énonce la question que tout médecin décideur devrait se poser : « un bénéfice minuscule ou simplement petit en vaut-il la peine » ? [37].

Pour l'aider dans son choix, l'évaluation de la balance bénéfice/risque est réalisée dans la procédure d'obtention de l'AMM. L'avis de la Commission d'AMM est toujours le reflet de l'évaluation de plusieurs rapports intriqués : tout d'abord le rapport bénéfice / risque puis le rapport bénéfices / risque / gravité de la maladie. En effet, c'est ce dernier qui est pertinent car un médicament sera accepté même avec des effets secondaires importants s'il permet la rémission d'une maladie très grave. Néanmoins, évaluer et décider ne consistent pas seulement à pondérer tous ces critères. Faut-il pour la commission encourager l'innovation en autorisant un médicament à efficacité controversée mais premier à s'attaquer à une pathologie sans thérapeutique ou simplement vérifier les critères établis [6] ?

e. Méconnaissance de l'AMM et absence de justification

Certains médecins reconnaissent ne pas contrôler à chaque fois leur prescription afin de vérifier si elle correspond ou non à l'AMM. D'autres avouent même une certaine « ignorance » de l'AMM exacte. A titre d'exemple, dans l'étude de Picard, 25% des dermatologues interrogés pensaient à tort que 9 des 22 médicaments utilisés en dehors de leur AMM étaient approuvés par la Food and Drug Administration [15].

Les raisons de la méconnaissance de l'AMM sont probablement nombreuses :

- Absence de certains médicaments dans le dictionnaire Vidal ou libellés et RCP peu explicites
- Des informations très vite obsolètes devant la rapidité d'évolution des connaissances.
- Le délai de mise à jour dans le Vidal
- Biais d'information (VM)
- Inattention du prescripteur
- Formation (FMC) personnelle non à jour

Les données disponibles concernent surtout les Etats-Unis où les molécules, en termes de volume de prescription hors AMM, sont par ordre décroissant : albuterol sulfate (salbutamol), amoxicilline, digoxine, méthylprednisolone, azithromycine. Pour la gabapentine, elle est évaluée à 83% ; à 81% pour l'amitriptyline [14]. Aux Etats-Unis, trois prescriptions sur quatre ont peu voire aucun support scientifique pour la grande partie ces molécules citées. C'est en psychiatrie que l'écart entre les prescriptions hors AMM justifiées et celles sans support scientifique est le plus important. Seulement 4 % des prescriptions hors AMM sont justifiées contre 96% sans validité scientifique [14]. Les écarts sont presque similaires dans le domaine des traitements anti allergiques [19].

En France, en ce qui concerne les psychotropes, une prescription sur cinq d'antidépresseurs est en dehors de l'AMM en ville et son taux est en constante progression selon l'Observatoire National des Prescriptions et Consommation de Médicaments (ONPCM, 1998).

Les données manquent pour expliquer la prescription hors AMM non justifiée. Certains auteurs comme Radley évoque pour expliquer cette pratique, l'influence des laboratoires au travers de leur stratégie commerciale de promotion [14].

f. Déficiences multiples

Ce comportement de prescripteur hors AMM quelque peu frondeur pour certains, s'accompagne d'une défiance affichée auprès des autorités de tutelle qui prennent des décisions administratives. La médiatisation des certaines affaires récentes et d'autres en cours ou à venir, participe à ce climat grandissant. Le sentiment du MG est d'être isolé, de ne pas être écouté, et que son avis provenant du terrain, devant normalement prévaloir, n'est pas pris en compte. Cela aboutit à un rejet de certaines directives jugées inadaptées.

L'incohérence de certaines recommandations introduit un doute croissant dans l'esprit des médecins mais aussi des patients vis-à-vis des experts, des études commanditées etc. En mars 2009, le Formindep [38], association pour une formation indépendante, révélait comment la HAS, dans l'élaboration d'au moins deux de ses recommandations parmi les plus importantes, celle sur le diabète et la maladie d'Alzheimer, faisait peu de cas de la législation et de ses propres règles internes sur la gestion des conflits d'intérêts des experts et auteurs de ses documents. Un recours en annulation a été présenté devant le Conseil d'Etat pour ces deux recommandations qui ont été depuis invalidées.

De nouvelles mesures ont été prises par la HAS pour améliorer la gestion des conflits d'intérêts de ses experts. Elles sont décrites dans le rapport annuel 2009 de la commission de déontologie de la HAS, publié en mai 2010 sur son site.

L'influence des firmes pharmaceutiques sur les recommandations professionnelles est un problème international. Au Canada, en 2003, des recommandations sur le diabète ont été influencées par les liens d'intérêts des auteurs avec les firmes pharmaceutiques. En 2004, il en a été de même avec les recommandations sur la dyslipidémie aux USA [38].

Un article du JAMA de 2002 rapporte les résultats d'une enquête sur l'importance et la nature des liens d'intérêts entre les firmes pharmaceutiques et les auteurs de recommandations pour la pratique clinique en Amérique du nord et en Europe [38]. Ainsi, pour chaque recommandation étudiée, en moyenne 59 % des auteurs avaient des liens d'intérêts financiers avec les firmes dont les médicaments étaient concernés par la recommandation (au total 81% des auteurs avaient des liens d'intérêts avec des firmes directement ou non directement concernées par les recommandations).

Néanmoins, l'AFSSAPS a diffusé de nombreux outils : rapports publics d'évaluation sur les nouvelles AMM et leurs modifications majeures, lettres aux prescripteurs fournissant des données concises et actualisées sur la sécurité d'emploi des médicaments, recommandations de bonnes pratiques et bulletins de vigilance. Elle a

ouvert les commissions d'AMM aux enregistrements filmés et à leur verbatim, mais cette surabondance d'information semble jouer contre elles, en entraînant confusion et méfiance.

g. Faire preuve de réalisme ou subjectivité

La pratique et la conduite de la consultation en situation réelle face au patient peuvent peut-être expliquer certaines prescriptions hors AMM. Les médecins interrogés insistent sur l'adaptation nécessaire au terrain, à la réalité et pointent du doigt le caractère restrictif des mentions officielles et la difficulté d'extrapolation des données issues de l'AMM à des patients et des situations tous différents.

Ils font donc face à une multitude de situations que seule une **intelligence de terrain** peut gérer au mieux. C'est une notion difficile à définir n'obéissant pas à des critères normés et reproductibles ; l'expérience clinique prise en compte dans le modèle de l'EBM peut correspondre à cette notion mais seulement en partie.

Les Grecs de l'Antiquité s'en sont approchés avec le concept de « *Mètis* » désignant cette intelligence pratique. *Les ruses de l'intelligence* de M. Detienne et JP. Vernant donne une définition de ce concept [39] :

« C'est dans le monde des hommes aux prises avec les affaires humaines que l'intelligence rusée jouit de tous ses privilèges. Engagée dans le devenir, elle se trouve sans cesse confrontée à des événements inédits, à des situations ambiguës ; guettée par l'imprévisible, elle doit être assez vigilante et polymorphe pour renverser ou dévier à son avantage les puissantes ruses qui méditent de retourner contre elle ses pièges et ses filets (...)

Dans leur analyse de ce que nous avons appelé l'intelligence pratique, Platon et Aristote discernent deux qualités majeures qui, sans être totalement inédites, se combinent pour dessiner le modèle conceptuel le plus apte à prouver que la mètis procède obliquement, qu'elle va droit au but par le chemine le plus court, c'est-à-dire le détour. La première de ces qualités intellectuelles met en lumière la relation nécessaire entre la mobilité de l'intelligence et sa rapidité d'action : c'est l'agchinoia, la finesse d'esprit, où l'accent est mis sur la vivacité et sur l'acuité. Avoir de l'agchinoia, c'est pour Platon, se montrer le plus agile et le plus prompt à débrouiller ses résolutions ou ses idées, qu'il s'agisse de délibérer ou de mener une recherche intellectuelle. De son côté, Aristote souligne que cette forme d'intelligence s'exerce dans un temps « trop court pour être observé »... Et sans le contredire, Aristote concède à l'agchinoia un champ d'application beaucoup plus vaste, puisqu'il parle de la « finesse d'esprit » de la sage-femme, sectionnant le cordon ombilical : « Couper

le cordon exige de la sage-femme une certaine réflexion qui ne se trompe pas sur le but à atteindre. Car il faut non seulement que, dans les accouchements difficiles, elle soit capable de porter secours à la patiente avec dextérité, mais elle doit aussi être assez vive d'esprit pour parer aux événements et pour faire la ligature du cordon au bébé. » Le tour de main ne suffit pas, la sage-femme a besoin d'expérience, car selon que l'arrière faix est expulsé en même temps ou reste à l'intérieur, selon la manière dont l'enfant se présente, les gestes ne seront pas les mêmes : dans un cas, il faudra couper à l'intérieur après avoir lié le cordon ; dans un autre, séparer le cordon de l'arrière faix par un fil de laine et couper au-dessus de la ligature (...) L'agchinoa est pour ainsi dire inséparable d'une autre qualité de l'intelligence dont Aristote crédite d'ailleurs la sage-femme qui ne se trompe pas sur le but à atteindre. Sous sa forme positive, c'est la justesse du coup d'œil, eustochia (...) Qu'il s'agisse de pratique médicale ou de manœuvres militaires, l'action du général ou du médecin est toujours déterminée par le but visé. Aristote et Platon choisissent d'insister sur la nature stochastique (prendre pour cible) de l'intelligence pratique et entreprennent ainsi de mettre en évidence l'aspect conjectural d'un mode de connaissance (...) L'équivalence que les lexicographes établissent entre « prendre pour cible » et « conjecturer » se justifie de la représentation explicite d'un savoir approximatif, comme d'un long voyage à travers le désert, là où les chemins ne sont plus tracés, où, sans cesse, il faut deviner la route et viser un point un l'horizon lointain. Cette connaissance oblique et boiteuse est celle que le Traité sur la Nature, écrit pas Alcméon de Crotoné à la fin du VI^{ème} siècle, laisse en partage à l'ensemble des hommes, par opposition à la certitude dont jouissent les dieux, tant sur les choses invisibles que sur les affaires humaines.

De ce savoir conjectural, coextensif à l'ensemble des activités auxquelles préside la mêtis, deux exemples nous permettront de définir les modalités : la médecine et la politique.

Pour les Grecs, la maladie est de l'ordre du poikilon ; les forces que doit affronter l'art médical sont multiples et ondoyantes. Le Traité des Epidémies dresse une liste impressionnante des données que le médecin doit prendre en considération dans l'examen du malade : « La nature humaine universelle et la nature propre de chaque personne ; la maladie, le malade, les substances administrés, celui qui les administre et ce que l'on peut en conclure en bien ou en mal ; ... ; les habitudes, les régimes de vie, les occupations, l'âge de chacun, les paroles, les manières, les silences, les pensées, les sommeils, les insomnies, les qualités, les moments des songes, les gestes désordonnés des mains, les démangeaisons, les larmes, les paroxysmes, les elles, les urines, les crachats et les vomissements ; la nature des maladies qui se succèdent les unes ou autres ; les dépôts annonciateurs de ruine et de crise ; la sueur, le refroidissement, le frisson, la toux, l'éternuement, le hoquet, les rots, les gaz silencieux ou bruyants, les hémorragies et les hémorroïdes ». Pour s'orienter dans ce

monde de symptômes mouvants le médecin doit disposer de toutes les ressources d'une intelligence aussi polymorphe que son adversaire est protéiforme : il doit faire preuve d'autant de polytropie que le héros d'Homère aux mille tours. Parallèlement, un aspect essentiel de la pratique médicale est d'agir vite et sûrement : la médecine, dit un aphorisme, est un art de mesure fugitive, et les occasions d'intervenir sont toujours ponctuelles (...) Car si la maladie est une puissance douée de métamorphose, elle est aussi traversée par un rythme propre. Il vient un moment dans son évolution où se produit une transformation décisive, où soudainement le cours des choses tourne et se renverse : c'est la crise, ce sont les jours dits critiques, c'est le point fugitif ou la techne du médecin, ce chétif, peut triompher des puissances hostiles de la maladie. Afin d'orienter son action, le savoir médical dispose d'un mode de connaissance approprié, la prognose ou le pronostic, qui combine trois opérations intellectuelles : réfléchir sur les cas présents ; les comparer aux cas passés qui offrent des circonstances analogues ; en tirer des conclusions qui permettent de prévoir comment la maladie va évoluer. Le médecin n'atteint le but visé que s'il conjecture sa route en s'aidant de tous les signes que sa polytropie lui permet de reconnaître, de comparer et d'utiliser au mieux.

Il faut, dit le Traité de l'Ancienne Médecine, viser à une sorte de mesure car, dans ce domaine, il n'y a ni nombre ni poids qui permettraient d'atteindre à la vérité exacte. Le seul critère admis est le correct : « ce qui est possible, le médecin l'entreprend ; ce qui ne l'est pas, il l'abandonne ; s'il lui échappe quelque bévue, il est capable de la réparer ». Le médecin est condamné à se frayer un chemin en le conjecturant à coups d'opinions ».

h. Incertitude

L'incertitude en MG est un sujet bien étudié et générateur de prescriptions inadaptées et souvent hors AMM.

Elle est inhérente à la consultation. Comme le dit G. Bloy « Le médecin y pallie par l'utilisation de décisions provisoires qui permettent de changer de priorités à tout moment selon les circonstances ; il faut éviter de glisser vers une réassurance générale et globale à partir d'un résultat de test ; il faut éviter la création d'une mythologie de la certitude » [40].

Le médecin généraliste est au premier plan pour penser la complexité, traiter l'incertitude. Les sciences humaines et la philosophie peuvent lui apporter une partie de la réponse.

Michel Serres évoque que le médecin « est tenu de centrer son exercice sur ce patient qui ne peut être séparé en soma et psyché lors de la consultation. Le médecin doit savoir affronter l'incertitude, la contextualité, la globalité. Il doit être apte à relier ses connaissances scientifiques à cette personne, toujours unique. Une tête reste dans la science, l'autre plonge dans le paysage ». Il précise aussi que « porter sur ses épaules savoir et compassion n'est pas chose aisée. Certains montrent un gros crâne scientifique et un petit empirique, alors que d'autres ont tendance à inverser la proportion ».

Elodie Giroux définit l'incertitude ainsi : en multipliant les possibilités d'action, nous élargissons la part d'incertitude dans la pratique clinique. Il ne peut y avoir d'opposition entre un champ théorique, qui serait la pensée et le champ de la pratique qui serait celui de l'action [41]. On peut définir l'incertitude de deux façons :

La première est liée aux limites de la connaissance médicale. C'est-à-dire qu'elle est liée à l'ignorance actuelle ou bien de façon essentielle en rapport avec la contingence dans la nature, sa complexité, ses interactions, la relativité temporelle et contextuelle ; il est impossible de connaître tous les déterminants d'un phénomène. Elle est aussi liée à l'imperfection du savoir du médecin ; espace où la faute peut s'introduire. Dans cet espace, l'Evidence Based Medicine ou EBM peut-elle réduire cette incertitude et ainsi éviter la faute ? La question reste posée. L'EBM peut être une aide mais il persiste une irréductibilité du jugement clinique à un savoir procédural ou biomédical, la médecine n'est pas une science appliquée. Son exercice relève d'un raisonnement probabiliste adapté à la complexité et à l'individualité, conjuguant à la fois savoir et action, et s'intéressant à des individus, d'où une faillibilité de la science des particuliers.

La seconde nous dit que les valeurs de l'incertitude existent et nous rappellent qu'elle cherche à réduire de fait l'ignorance, la négligence et l'inconscience. Elle rappelle aussi l'humanité de l'exercice et de l'action médicales et l'importance d'une conscience de l'incertitude et de son acceptation. La difficulté est de savoir discerner entre une incertitude assumée car inévitable, une incertitude refoulée et niée et une incertitude dont on est bien responsable. Pour citer Socrate, « il importe d'avoir conscience que croire certain l'incertain est en réalité la pire des erreurs ».

D'après le « Dictionnaire de Résultats de Consultation » de la SFMG, environ les deux tiers des consultations de médecine générale ne se terminent pas par un diagnostic au sens strict, et la majorité de troubles sans étiquettes n'en recevra pas davantage à l'issue d'autres consultations ou d'examens ultérieurs. Balint parle de « maladie inorganisée » [Du symptôme organique à la norme sociale : des médecins dans un « groupe balint » Claudine Herzlich].

L'inscription du médecin généraliste dans le système de relations sociales des soins primaires l'expose, sans mise en forme préalable, à toute une matière profane, qu'il s'agisse de motifs de consultations, des idées sur une prise en charge, des manifestations d'humeur des patients ou des difficultés de leur environnement.

Toute cette complexité ne peut se traduire dans le libellé étroit de l'AMM.

i. Contraintes d'exercice

La première contrainte liée à l'exercice est le manque de temps pour se former et surtout s'informer dans le flux incessant d'études. Il manque du temps aussi pour discuter avec le patient afin de trouver une alternative au médicament. Ceci s'explique facilement par la baisse de la démographie médicale, augmentant la charge de travail par médecin. Selon l'étude de 2009 de l'Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé (IRDES), les MG travaillent en moyennent entre 52 et 60 heures par semaine. 61% de leur travail hebdomadaire serait consacré aux activités de soins dans le cadre libéral, 19% aux activités de soins hors cadre libéral et 20% aux activités autres que celles directement dédiées aux soins [42]. Plus la charge de travail est importante, moins les médecins ont du temps à consacrer aux patients et plus ils sont susceptibles de prescrire de médicaments.

Le manque de temps est un leitmotiv récurrent chez les MG comme le montre une enquête réalisée auprès de 1235 médecins libéraux en 2009 où 68% d'entre eux avaient le sentiment de manquer de temps et 58% estimaient devoir travailler très

rapidement. Cela relevait avant tout de difficultés organisationnelles avec l'impossibilité de dégager du temps pour la formation professionnelle d'où peut être la poursuite d'habitudes anciennes de prescription et la non remise en cause de référentiels devenus obsolètes [43].

Derrière le manque de temps, se cachent surtout des problèmes organisationnels qui ont lieu au cours de la consultation (le nombre de demandes du patient, le nombre de problèmes médicaux à régler...) ou au cours de la journée (la gestion du flux de patients, du téléphone...). Ces contraintes de l'activité globale ont des conséquences sur la prescription, la formation etc...

La démotivation face au patient, les convictions (ou absence de conviction) du médecin, l'inertie thérapeutique liée soit à l'ancienneté d'une prescription que l'on renouvelle sans se poser de questions, soit à l'attachement du malade peuvent expliquer certaines prescriptions inadaptées et potentiellement hors AMM.

3. Justifications liées au patient

a. La demande du patient

Le patient avec lequel le médecin interagit dans une relation de confiance est un élément pouvant influencer ses prescriptions. Plusieurs études l'ont montré concernant nombre de thérapeutiques [44, 45, 46, 47].

Une étude française [48] a exploré la notion de pression de prescription et l'observation de presque 600 consultations montre que les patients ont exercé une pression dans 17% de cas. Cette pression augmente avec l'âge du patient.

Par exemple, le fait de prolonger une ordonnance de BZD au delà de la durée inscrite dans le RCP (28 jours) suffit à en faire une prescription hors AMM.

Plusieurs études ont comparé l'attente du patient avec le ressenti du médecin et sa prescription. Si le besoin médical est le plus fort déterminant de la prescription, le deuxième est le sentiment qu'a le médecin de l'attente du patient. Ainsi certains médicaments sont prescrits alors que le médecin pense qu'ils sont à peine ou pas nécessaires [49]. Cette attente est en outre souvent mal estimée. Le médecin croit percevoir une attente alors que le souhait du patient est beaucoup plus incertain. Un tiers des prescriptions ne serait ni indiqué ni espéré [50].

Dans l'étude de Stevenson, la pression du patient est plus forte dans la pensée du médecin que dans la réalité et peut conduire à des décisions inappropriées. La raison invoquée par les médecins est de respecter la demande du patient pour ne pas risquer de briser la relation [51]. Une autre explication est celle du gain de temps par rapport à des explications liées au pourquoi de la non prescription [51].

b. Le patient influencé, consommateur de l'industrie pharmaceutique

L'influence de l'industrie sur le patient est aussi de plus en plus apparente. Miller en 1974 avait identifié six facteurs influençant la diffusion d'un médicament : son efficacité thérapeutique (SMR), son degré de risque pour le patient, la complexité de son utilisation, l'attractivité de sa forme galénique, son avantage par rapport aux thérapeutiques existantes (ASMR) mais aussi la notoriété de la firme pharmaceutique.

La publicité sur le médicament en direction du grand public, interdite en Europe, est reconnue comme une source de dérives potentielles [52]. Elle privilégie les bénéfices

et minimise les risques potentiels du médicament, joue sur l'émotion plus que sur l'éducation, place le médecin dans une position difficile et engendre une augmentation de la consommation médicamenteuse. Certaines firmes font même la promotion de certaines de leurs molécules dans un usage hors AMM, comme la gabapentine [53].

Une étude menée au Canada et aux Etats Unis [54] montre que plus les patients sont exposés à des publicités médicamenteuses plus ils demandent à leur médecin de leur prescrire les médicaments promus.

En France, l'information sur les pathologies et les classes médicamenteuses est autorisée à travers les associations de patients, des campagnes d'affichage, Internet et les medias grand public. De façon croissante, cela favoriserait la médicalisation et la médication de la vie quotidienne [55]. E. Zarafian écrit ceci dans ces termes : « les caractéristiques banales du comportement humain, phobie, timidité, manie de rangement, goût pour le jeu de hasard (...) ont été irrésistiblement entraînées dans le champ de la pathologie avec comme sanction une prescription médicamenteuse » [56].

c. Des demandes nouvelles « induites par la société »

Ce thème attrait aux causes et sources de la surmédicalisation dont les conséquences sont les surdiagnostics et les surtraitements. La faculté de Bobigny organise annuellement un colloque autour de ce vaste sujet et en définit les tenants et aboutissants [57]. Il apparait que les médecins interrogés perçoivent ces changements à travers leurs pratiques dans les demandes des patients notamment mais pas seulement.

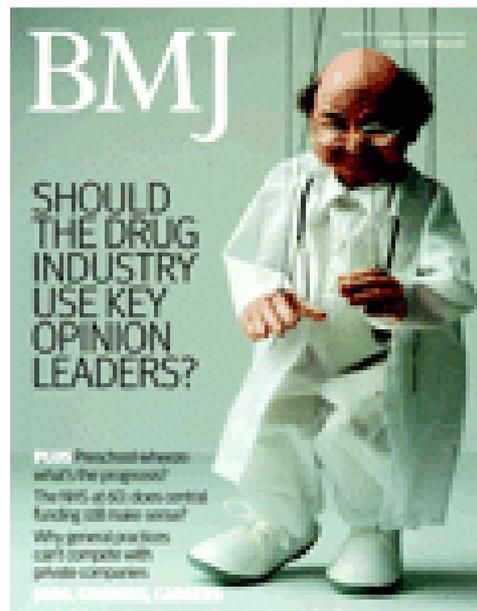
Pour les intervenants, la surmédicalisation résulte de défauts structurels du système de soins avec par exemple : le paiement à la performance, la gestion comptable des soins et des coûts, des pratiques professionnelles mal coordonnées et mal évaluées sur la pertinence de certaines prescriptions.

En dehors du système de santé, on retrouve les influences industrielles induisant des actes non justifiés selon le rapport B/R et coût/efficacité, des formes de « disease mongering » (invention de maladies), redéfinition d'anciennes maladies selon des critères marketing, élargissement de critères diagnostiques, baisse des seuils de normalité de tel paramètre, médicalisation des états physiologiques (vieillesse, ménopause...) et des émotions et affects...

Ils soulignent l'incursion d'une logique commerciale où l'offre médicale peut créer une demande des usagers, au travers d'un comportement consumériste de patients « usagers » sans esprit critique et sans éducation critique à la santé.

Les dysfonctionnements de la « dyade médecin patient » participent aussi à ce phénomène : nomadisme médical, écoute insuffisante et examen clinique négligé, erreur médicale et cascade de prescription pour les effets secondaires...

Ils déplorent aussi le dévoiement de la fonction sociale de la médecine vers une médecine outil de contrôle social, de normalisation, de gestion et de maintenance des populations où les médecins seraient des « marionnettes » comme le suggère la couverture du British Medical Journal datée du 28/08/2008 :



« Ces changements systémiques ou ponctuels ont permis la reproduction du complexe médico-industriel au prix d'adaptations minimales ; ils ont rendu possible l'instrumentalisation de la médecine, puis le dévoiement de sa fonction sociale vers des rôles illégitimes où elle transforme des bien-portants en malades pour élargir le marché de l'industrie pharmaceutique, à l'aide de techniques de persuasion, de marketing et de disease mongering, sous des prétextes paraissant scientifiquement fondés tels que la prévention, réduite à la médication. Cette médecine préventive se double d'une médecine prédictive aux fondements douteux (le tout génétique...) et d'une médecine prescriptive (au sens prétendument éthique : le médecin édicte des préceptes comportementaux pour des individus et des populations, à travers des politiques hygiénistes et des normes médicales qui deviennent des normes sociales de mise au pas » [57].

« Sous l'influence d'un marketing pharmaceutique décuplé depuis l'avènement de la psychopharmacologie et de l'individualisme néolibéral qui accentue les droits subjectifs et défensifs, les individus revendiquent un droit à la santé conçue comme un vague bien-être. La « correction » médico-pharmaceutique qu'ils reçoivent annihile le potentiel de subjectivité réflexive et délibérative qui nous sortirait du cercle vicieux entre notre consumérisme et l'offre médicale qui crée la demande » [57].

Le vieillissement est pris de plus en plus pour un « facteur de risque », comme le souligne Luc Perino. Faut-il pour autant diagnostiquer et médicamenter les « troubles cognitifs légers » ? Laurent Letrilliart, médecin généraliste, a montré que cette « zone grise » est sujette à surmédicalisation d'abord parce qu'elle est conçue dans l'optique de la prévention d'une maladie à venir (ou pas...) : Alzheimer ou d'autres démences. Les recommandations, qui ont connu quelques péripéties à cause des conflits d'intérêt des experts, ne sont pas claires. Le dépistage n'est pas recommandé par la Haute autorité de santé; pourtant, un diagnostic précoce et des réévaluations régulières sont encouragés, alors qu'il n'y a pas de thérapeutique efficace.

Sur le plan clinique et épidémiologique, les troubles cognitifs légers sont un syndrome hétérogène, dont la prévalence et l'incidence sont variables et l'évolution imprévisible. Cette situation clinique pas claire à laquelle sont confrontés surtout les généralistes laisse place à des interprétations floues et à des erreurs de diagnostic, induisant des inquiétudes inutiles. Mais ce flou permet surtout des pratiques de prescription influencées par le marketing pharmaceutique, avec des conséquences délétères pour les patients.

Luc Perino, médecin généraliste, décrit la surmédicalisation comme un « dysfonctionnement systématique habilement exploité » aux raisons très diverses. Elles vont des défauts organisationnels inflationnistes telles que le paiement à l'acte et l'usage de techniques diagnostiques non maîtrisées jusqu'aux facteurs relevant des limites identitaires et des lacunes dans l'enseignement de la médecine : fierté du diagnostic qui est l'apanage du médecin, refus de l'évolution vers la mort et donc des conséquences du vieillissement, absence de définition de la maladie, pas d'enseignement de l'épistémologie, relégation des règles hygiéniques et diététiques au profit d'un interventionnisme médical et pharmacologique, etc.

Des facteurs économiques (mercantilisme, marché des soins entre médecine et bien-être...) et politiques (principe de précaution, électoralisme...) constituent d'autres raisons, de même que la médiatisation des sciences biomédicales, sans aucun rapport avec la pratique clinique. Sans oublier d'autres facteurs tels que l'exploitation pharmaceutique de l'espoir et de l'angoisse, la nature commerciale de certaines

relations médecin/patient, les choix de confort du patient, ses « intuitions » et préférences.

Afin de lutter contre ce phénomène global, ancré dans les structures de notre système de santé et de soins, la remise en cause des dépistages systématiques et des recommandations et anciennes « conférences de consensus » biaisées et grevées de conflits d'intérêt, la distinction à faire entre critique de la surmédicalisation et la volonté de maîtrise purement comptable des dépenses de santé sont nécessaires.

« La surmédicalisation n'est pas un dysfonctionnement, mais au contraire, un fonctionnement parfait, attendu et recherché de la logique mercantile néolibérale appliquée au domaine de la santé marchandisée » [57].

D. L'accès à l'information médicale

Les deux informations AMM et hors-AMM sont indissociables, l'une découlant de l'autre. Mais l'une est officielle, l'autre non. Toutes deux semblent rencontrer des difficultés d'accès et de fiabilité. Leur diffusion emprunte des voies semblables à quelques différences près.

1. L'information officielle

Les médecins interrogés avouent des difficultés d'accès à l'information officielle. Pour la plupart, ils disent consulter le Vidal. Sous format papier, il est adressé à chaque médecin tous les ans, gratuitement. Il ne peut donc être mis à jour. Sa version internet est payante. Par exemple, la version Vidal Expert, la plus complète, coûte pour les professionnels de santé 19 euro TTC/ mois et par utilisateur. Les mises à jour sont mensuelles par internet [58].

Une étude faite auprès de MG aquitains rapportait que les ressources internet les plus utilisées en consultation sont les banques de données médicamenteuses et les documents de référence. Hors consultation, c'est le courriel avec les confrères et les sites d'information professionnelle. [59]

Le président des Editions Vidal V. Bouvier, déclarait dans une audition dans le cadre de la mission d'information "Mediator : évaluation et contrôle des médicaments" :

« L'une des composantes de la qualité est la rapidité dans la mise à disposition de l'information. Sur les effets secondaires, « la safety » des médicaments, le délai moyen pour que les rectificatifs de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) figurent dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) est aujourd'hui de dix-huit mois en moyenne.

Ceci est dû aux procédures contradictoires entre l'Afssaps et les laboratoires. Grâce aux outils électroniques, nous diffusons l'information dans la journée, la semaine tout au plus » [60].

Dans une étude réalisée auprès de MG lyonnais en 2005, ceux-ci avouaient « ne pas maîtriser convenablement les nouveaux outils informatiques. Ils connaissent mal les sites spécialisés. Leurs recherches sont souvent soldées par des échecs » [61].

Cependant, pour D. Dupagne, l'offre médicale professionnelle francophone en ligne est d'une grande pauvreté « à tel point qu'un annuaire professionnel, le Cismef, peut pratiquement recenser la totalité des contenus dignes d'intérêt, ce qui serait impensable pour les sites anglo-saxons » [62].

Le premier baromètre web et santé d'avril 2013 nous apprend que 96% des MG utilisent le moteur de recherche Google pour trouver des informations médicales. On nous dit aussi qu'ils y cherchent principalement des informations officielles. « 14% des médecins citent le site de la Haute Autorité de santé (HAS) comme l'un des trois sites les plus consultés, alors que les sites d'informations grand public et les médias sociaux arrivent en dernière position. Dans le cadre de leurs recherches professionnelles, les sites de laboratoires figurent en bonne place » [63].

Dans une recherche booléenne sur Google, si l'on tape par exemple Mopral, on obtient 158000 résultats. Arrivent en tête des sites grands publics type Doctissimo, y compris le Vidal.fr en accès restreint dit « grand public ». Sur la 2^{ème} page seulement, apparaît le site de l'ANSM dont le lien renvoie vers la notice patient, information également grand public. Y figure aussi, le site de l'HAS en date du 7 janvier 2009 ! Site que l'on retrouve en page 5, au milieu de forum divers et variés, et qui renvoie à l'avis de la commission de transparence de 2009, un texte long et trop technique. Une telle recherche sur Google n'est pas pratique en consultation et elle ne cible pas des sites référencés comme professionnels et sérieux c'est-à-dire dégagés d'intérêts possiblement conflictuels.

2. L'information hors AMM

L'information concernant les utilisations hors AMM est difficile à trouver dans la littérature. La revue de Carré-Auger faisait déjà le même constat en 1998 [20]. Cela peut sans doute s'expliquer comme le signalent certains médecins par la caractère non officiel et donc dissimulé de ce type de publications dont la valeur et le grade sont faibles par définition, ne s'intéressant qu'à un nombre de cas souvent limité et ne disposant que de peu de moyens.

Il n'existe pas en France de guide rassemblant les usages hors AMM avec références et informations fiables comme aux Etats-Unis, où trois ouvrages de ce type, complètent le Physician Desk Reference [20]. Il est difficile de retrouver dans la littérature des données sur la façon dont l'information sur une nouvelle utilisation est disséminée, par qui et comment sont réalisés les protocoles et sur quoi repose cette utilisation.

Par conséquent, les médecins se tournent vers leur réseau informel, constitué au fil du temps sur la base de la confiance, des affinités de point de vue etc... Parfois, la rumeur peut être à l'origine d'une prescription hors AMM par un mécanisme éprouvé d'amplification et d'anticipation sur gain possible. En effet, l'information mettant en jeu le contact social, la relation interhumaine et la rencontre sont considérées comme

pratiques et ayant plus d'impact sur un comportement futur. C'est le concept de « face à face » développé par H. Prosser [64].

3. Les médias de l'information hors-AMM

L'accès à cette information informelle, non officielle, semble passer essentiellement par l'apprentissage auprès des maîtres dans des services à forte valeur médicale mais aussi par les échanges entre confrères et parfois via les visiteurs médicaux.

a. Les leaders d'opinion

La reproduction d'une prescription de spécialiste et sa difficile remise en question semblent provenir d'une sorte d'interdit intellectuel du MG qui serait culturellement « subordonné » aux spécialistes. Cet argument d'autorité semble être à l'origine de certaines prescriptions hors AMM ou de leur reconduction.

Selon une étude australienne de 2003, les spécialistes sont considérés par les généralistes comme faisant autorité et comme détenteurs d'une information non biaisée [70]. Les spécialistes locaux seraient les plus influents. Cette information est dispensée lors de formations médicales, par des avis oraux ou téléphoniques, et aussi à travers l'observation de la prise en charge spécialisée des patients. La notion de réseaux sociaux et de leaders d'opinion se développe. On distingue deux types de médecins : ceux qui sont des sources d'informations pour leurs confrères et ceux qui recherchent l'information [70].

Connaitre les conflits d'intérêts de ces leaders d'opinions est indispensable. Car l'initiation de la prescription, qu'elle soit dans le cadre de l'AMM ou hors AMM, semble un facteur incitatif à poursuivre dans le même sens.

La FMC / EPP ou DPC peut être aussi par ce mécanisme de leaders d'opinions, une source d'information hors AMM. On retrouve dans la FMC le mode d'intervention en « face à face », cela permet aussi aux médecins de se rencontrer et d'échanger sur des pratiques, éventuellement hors AMM, autour de moments de convivialité et donc plus informels. Les confrères spécialistes, de ville ou hospitaliers, dont l'aura est connue et appréciée y interviennent fréquemment en tant qu'experts.

Plusieurs études montrent l'importance pour les MG de la prescription initiale hospitalière [44, 72, 64].

Les leaders d'opinion peuvent intervenir dans la façon de transmettre certains messages auprès des médecins généralistes interrogés qui reconnaissent un certain

mimétisme de prescription mettant de côté l'esprit critique. Un leader d'opinion est défini comme « un professionnel de santé désigné par ses collègues comme influent en terme de formation ».

A. Vega, dans une étude qualitative, estime très efficace cette méthode. La plupart des généralistes observés font confiance aux produits les plus prescrits par leurs pairs et travaillent en s'appuyant sur leurs avis. L'industrie pharmaceutique profite de cet élément clé et la stratégie des commerciaux consiste donc à vanter des produits comme « spécialisées » ou couramment utilisés par les spécialistes [65].

Dans un rapport de l'ANAES de janvier 2000, les auteurs citent une revue de huit études mesurant l'impact des leaders d'opinions dans l'application des recommandations et il semble que leurs interventions ont un impact variable et incertain sur la pratique médicale [73]. Ceci s'explique peut-être aussi par le fait qu'il est difficile de les reconnaître et d'être sûr de leur rôle [74]. « Le recrutement par les firmes de médecins spécialistes de renom omettant des données défavorables aux produits vise à influencer les autres médecins. Ainsi, leurs avis sont jugés fiables et même recommandés en particulier par les jeunes médecins » [65].

b. La visite médicale

Un autre type d'information ajoute un problème dans la connaissance éclairée que le médecin peut avoir du médicament, c'est la visite médicale.

La visite médicale est considérée comme une source d'information indispensable pour la connaissance des nouveaux produits, pour se remémorer les caractéristiques des vieux médicaments, et une réponse adaptée aux besoins de l'exercice de la médecine. H. Prosser écrivait à son propos « la crédibilité et les caractéristiques sociales de la VM sont utilisées pour façonner, dans l'esprit du médecin, une légitimité en tant que source d'information valable ». Une de ses études parue en 2003 [75] montrait que c'est parce que l'information délivrée est rapide, pratique, facilement accessible et dans un souci d'économie de temps et d'effort que le MG rencontrent les représentants de l'industrie pharmaceutique.

Ainsi, nombre de médecins font directement appel aux laboratoires pour obtenir une information pourtant partielle et peu objective. L'étude de Gourdouze, faite en 1995, rapporte qu'en médecine ambulatoire, les indications préconisées par les visiteurs médicaux, sont strictement conformes aux indications officielles 1 fois sur 5, partiellement conformes 2 fois sur 5 et totalement différentes 2 fois sur 5 [76].

En 2003, l'IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé) a montré une forte corrélation entre le nombre de lignes prescrites par trimestre et l'investissement promotionnel global. A chaque pic marquant une action promotionnelle correspondait un pic du nombre de prescriptions des médecins [77].

Et selon une étude IPSOS santé de 2007 [78], il apparaît que les médecins qui voient le plus de visiteurs médicaux sont aussi ceux qui prescrivent le plus, qui se sentent le mieux informés et qui privilégient l'information orale.

L'Observatoire de la visite médicale, créé à l'initiative de la Revue Prescrire montre que 74% des visiteurs médicaux passaient sous silence les effets indésirables des médicaments présentés. Les contre-indications et interactions médicamenteuses n'étaient évoquées que lorsque le médecin posait la question. « La visite médicale n'est pas un vecteur d'information utile pour les professionnels de santé qui privilégient la qualité des soins. Elle reste un outil professionnel pour les firmes, mais ne doit pas être confondue avec une source de données fiables » [25]. Malgré cela, les médecins reçoivent beaucoup les visiteurs médicaux puisqu'un tiers d'entre eux en acceptent plus de sept par semaine. Les discours de ces visiteurs, observés et comparés au RCP, mettaient en avant l'efficacité des médicaments présentés dans des indications qui ne correspondaient pas à celles de l'AMM et les risques que les médicaments faisaient courir étaient occultés dans 75% des visites.

4. Fiabilité de l'information

Le rôle des laboratoires dans la conduite des études et dans l'évaluation des molécules est pointé du doigt. Leur influence dans nombre des étapes de la vie du médecin, et aussi dans celle du patient, est de plus en plus clairement établie avec des conséquences complexes à analyser [65].

Une information digne de confiance est sensée être dégagée de l'influence d'intérêts particuliers et être transparente quant à son financement [66]. Selon la loi sur la transparence de l'information médicale du 04 mars 2002 du Code de la Santé Publique et son décret R 4113-110 du 27 mars 2007, tout professionnel de santé qui s'exprime sur un produit de santé doit déclarer au préalable les liens qu'il a avec des entreprises fabriquant ou commercialisant ce produit sous peine de sanctions ordinales. La nécessité de déclarer ces liens permet à l'auditeur d'apprécier l'existence ou non d'un conflit d'intérêt. Les conflits les plus fréquents sont dus à des liens financiers avec des firmes commercialisant ou fabriquant des produits de santé [67]. Cependant, quelle que soit la source d'information choisie, on constate qu'une grande majorité est financièrement dépendante des industries pharmaceutiques.

D'autres conflits d'intérêts peuvent également entrer en jeu, telles que des relations personnelles ou d'options philosophiques. Le Formindep, association déjà citée, a relevé un cas de jeu de chaise politique entre le public et le privé appelée aussi « pantouflage » ou « *revolving doors* ». Fléau, d'autant plus généralisé dans le secteur de la santé que celui-ci est à la fois très lucratif et très réglementé. Les firmes ont donc un grand intérêt à débaucher des fonctionnaires ou placer leurs hommes dans les agences publiques, ainsi que les ressources financières pour soutenir cette stratégie d'entrisme » [68].

70% des MG souhaitent des outils d'aide à la décision, plus de 50% une liste de sites fiables et pertinents [59].

Sur internet, il existe la charte du HONcode qui certifie en partenariat avec l'HAS des sites médicaux qui en font la demande mais ne garantit pas la qualité du contenu ! Ainsi, nombreux sont les sites qui refusent ce logo.

Un article de D. Dupagne [69] résumait deux enquêtes de 2009 qui posaient la question : à quelles sources d'informations professionnelles francophones le médecin généraliste accorde-t-il sa confiance ?

Il en ressortait des résultats concordants sur l'estimation de la fiabilité ressentie des supports d'information médicale professionnelle par les médecins abonnés à des listes de discussions hors internet. Arrivée en tête, la revue Prescrire à 80% financés par ses seuls abonnements. Puis l'HAS, avec un score modeste de 50%. La confiance accordée **aux pairs** est élevée. « Il s'agit d'une reconnaissance d'une intelligence collective du groupe, phénomène nouveau par son ampleur et pilier de la médecine 2.0. Il ne s'agit clairement pas de l'avis du plus grand nombre, mais d'une agrégation dynamique de l'expertise de groupe » [69]. **Le bouche à oreille**, facilité par les échanges électroniques et les rencontres physiques lors des séances de FMC est placé dans la partie haute de l'échelle de confiance.

D'un autre côté, la surabondance d'informations peu pertinentes et la difficulté à trouver des sources fiables sont aussi des freins manifestes. Cela concerne surtout les médicaments nouveaux [69] et dissout dans le flux permanent l'information pertinente.

En conséquence, la majorité des médecins privilégie la facilité d'accès et le fait que le contenu informatif soit directement applicable au patient [70].

5. Les incohérences

Les médecins interrogés évoquent d'autres sources d'information et c'est peut être en raison de ces retards de mise à jour. Ils évoquent pêle-mêle plusieurs choses et notamment beaucoup de sources informelles dont la fiabilité n'est pas évidente. La pratique hors AMM semble aussi être une réaction au défaut de l'information AMM ou son inadaptation.

Il y a de fréquentes incohérences dans les informations officielles. Alain Braillon parle de « véritable maquis pour le prescripteur ». Pour lui, les agences gouvernementales sont aussi responsables. Elles produisent des libellés d'AMM de moins en moins adaptés à la pratique clinique. Par exemple, le clopidogrel est indiqué dans la prévention des événements liés à l'athérombose chez les patients souffrant d'IDM, datant de quelques jours à moins de 35 jours. Au 36^{ème} jour, la prescription devient hors AMM [79].

Autre incohérence qu'il signale, l'HAS peut faire la promotion d'une prescription hors AMM, et ce en contradiction avec les données de la science. Prenons l'exemple de la recommandation sur le dépistage et la prévention de l'artériopathie des membres inférieure par les antiagrégants plaquettaires :

- L'HAS recommande le dépistage et l'aspirine est préconisée. Ceci est publié au Journal Officiel dans le cadre conventionnel de l'AcBUS et donc validé par les principaux syndicats médicaux
- L'US Preventive Services Task Force va dans un sens opposé : elle attribue un grade D à ce dépistage.
- Une étude en 2010 a démontré l'inutilité de ce dépistage et le caractère dangereux du traitement préventif.

Cette incohérence empêche à de nouvelles indications pertinentes d'être intégrées dans l'AMM faute de demande payante des industriels. En même temps, des indications erronées sont accordées par des institutions sanitaires au mépris des données de la science. Le prescripteur ne peut que s'y perdre [79].

Autre et dernier point qui pose problème, la rédaction de certains libellés de RCP apparait non adaptée à la pratique et soumis à autant d'interprétations que de lecteurs. L'indication de produits récents (le plus souvent évalués en procédure européenne) vise à traduire le contenu des dossiers cliniques et décrit la situation étudiée dans l'essai thérapeutique, donc les critères d'inclusion des patients dans les études fournies, et non les patients vus par le médecin prescripteur.

Ch. Caulin prend l'exemple de la sitagliptine (Januvia®). Ainsi est-elle indiquée : « *chez les patients diabétiques de type 2, pour améliorer le contrôle de la glycémie, en*

association avec la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ; en association à un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée ; en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. Enfin, chez les patients diabétiques de type 2 pour lesquels l'utilisation d'un agoniste des récepteurs PPARgamma (thiazolidinedione) est appropriée, Januvia® est indiqué en association avec cet agoniste des récepteurs PPARgamma lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ».

Nous dirons, comme il le perçoit justement, que la complexité d'un tel libellé rend pour le moins aléatoire sa traduction dans la vie médicale [21].

5. CONCLUSION

Nombreuses sont les situations où le patient ne répond pas au caractère restrictif d'une AMM. Les écarts entre les données actuelles de la science et la pratique quotidienne existent. La population qui reçoit la thérapeutique ne correspond pas à la population étudiée lors des essais cliniques. Une prescription basée sur des données strictement évaluées, est utopique et ne peut être figée dans le temps. Nous ne prescrivons pas aujourd'hui comme nous prescrivions hier, et demain sera encore différent. La difficulté est d'allier science, conscience et éthique aux réalités de la pratique quotidienne et à l'intérêt premier du patient. Le praticien garde face à son patient, aux données actuelles de la science, une liberté et une responsabilité liées à l'exercice de la discipline de médecine générale dans ses dimensions biomédicales, psycho-affectives et socio-culturelles.

La prescription hors AMM occupe une place importante dans la pratique quotidienne du médecin généraliste. Cela tient à plusieurs particularités liées aux contraintes qui l'entourent. Les conditions d'exercice du généraliste, l'incertitude diagnostique propre à la discipline, le manque de temps, la représentation symbolique de certaines thérapeutiques et le pouvoir qui les accompagne, la difficulté d'accès raisonné aux références scientifiques, la relation médecin - patient dans sa dimension commerciale, la relation médecins généralistes - médecins spécialistes (libéraux ou hospitaliers), et les positions de soumission symbolique des premiers aux seconds, et enfin l'absence de document de référence abordant la question de l'usage hors AMM des médicaments, en sont les principales raisons.

La place même du médecin généraliste dans l'organisation du système de soins, à rebours d'une tendance généralisée à l'hyperspécialisation des sciences médicales, ne lui permet pas d'imposer ses choix. La prescription hors AMM apparaît également, dans certains cas, sous-tendue par une méconnaissance de l'AMM ou par des habitudes de prescription lointaines et tenaces et souvent difficilement justifiables.

Les patients et les prescripteurs s'accordent inconsciemment sur la nécessité d'un objet transférentiel marquant la réalité de l'échange thérapeutique, objet qui prend le plus souvent la forme d'une prescription médicamenteuse. Les médecins généralistes souffrent de l'inadaptation des recommandations qui leur sont proposées, et souhaiteraient un corpus de recommandations prenant clairement en compte les particularités de leur exercice.

L'histoire récente a vu de spectaculaires remises en cause de certitudes scientifiques, à l'occasion de crises autour de certaines recommandations, ou de la découverte du caractère délétère de certains médicaments. Ce climat de crise des

certitudes amène les généralistes à douter de leur formation initiale ou continue, des données de la médecine fondée sur les preuves, des autorités de santé. Ces doutes sont renforcés par l'absence de transparence des processus d'élaboration des recommandations, et parfois par des incohérences dans les libellés d'AMM.

La mise en avant d'une intelligence de terrain couplée à la liberté de prescription et donc à la responsabilité, autorise les médecins à s'écarter de l'AMM, dans les conditions prévues par la loi. Pour ce faire, les médecins généralistes souhaitent disposer d'une information sur le médicament à la fois exhaustive et indépendante. Ils souhaitent que les référentiels de prescription soient pensés en fonction du cadre particulier de leur exercice, tout en ayant conscience de leur caractère impermanent.

Alors, que proposer, que privilégier, afin de prescrire au mieux dans l'intérêt premier du patient ? Peut-être serait-il souhaitable de s'orienter vers des principes plus sages, de sélectionner dans la pléthore de médicaments commercialisés, sur le marché donc, un nombre restreint mais suffisant de molécules que chacun pourrait maîtriser en connaissance de cause, de remettre en avant l'esprit d'Hippocrate et de garder à vue l'essentiel : « primum non nocere ».

Ne faudrait-il pas au nom de la Santé Publique, confier ce travail de recherche et de réévaluation des indications des molécules, à un organisme public financé de façon indépendante et ainsi exempt de conflits d'intérêt, se mettant ainsi réellement au service des patients et des praticiens ?

6. ANNEXES

Annexe 1 : Guide d'entretien :

L'AMM

1. Quelle est votre définition de l'AMM ?
2. Quel est son rôle ? ses limites ? ses avantages ?
3. Où prenez-vous connaissance des mises à jour AMM ?

Le hors AMM

1. Quelles est votre définition d'une prescription hors AMM ?
2. Quel est, à votre avis, le taux de prescription hors AMM en médecine générale ?
3. Quels médicaments ou classes pharmaceutiques sont les plus concernés ?
4. Quels en sont les risques encourus ?
5. Savez-vous si vous prescrivez hors AMM ? Et pourquoi ?

La prescription hors AMM

1. D'une manière générale, pourquoi prescrivez-vous hors AMM ?
2. Pourquoi et comment établissez-vous une prescription hors AMM dans le cadre des (avec un exemple récent ou plusieurs) :
 - a. Analgésiques ? (ex : clonazepam)
 - b. IPP ? (omeprazole)
 - c. Anti thrombotiques ? (acide acetyl salicylique et clopidogrel)
 - d. Anxiolytiques ? (lorazepam et bromazepam)
 - e. Antihistaminiques ? (cetirizine)
 - f. Allopurinol ?
3. Quels bénéfices peuvent-elles avoir ?
4. Existe-t-il une réévaluation particulière des traitements prescrits hors AMM ?
5. Pensez-vous qu'il y a plus de iatrogénie avec les prescriptions hors AMM ? et pourquoi ?
6. La prescription hors AMM va-t-elle l'encontre d'une bonne pratique médicale ?
7. Est-ce que prescrire dans l'AMM est une limitation (et donc une sécurité) ?
8. Quels principes préconisez-vous pour une prescription sécurisée ?

Annexe 2 : les entretiens :

I. L'AMM

1. Quelle est votre définition de l'AMM ?

P1 : L'AMM, je dirai que c'est l'indication pour laquelle le médicament est commercialisé,... les indications.
P2 : C'est simple, c'est la mise sur le marché une fois que les médicaments ont passés l'étude de phase 5.
P3 : La définition de l'AMM c'est une des dernières étapes de la vie d'un médicament quand il est autorisé à être utilisé dans certaines indications.
P4 : C'est l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament demandée par un laboratoire et validée par une commission pour un usage précis à partir d'études abouties.
P5 : Autorisation de mise sur le marché : pour les médocs proposés par les labos, évaluation du rapport bénéfice/risque par ? des experts ? AFSSAPS ? pour les mettre sur le marché pharmaceutique. Mouais.
P6 : c'est l'autorisation de mise sur marché.
P7 : il s'agit d'un accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament, fabriqué industriellement, pour qu'il puisse le commercialiser.
P8 : C'est l'avis émis par l'ANSM concernant un produit à usage médical autorisant sa commercialisation et sa prescription dans un cadre défini.
P9 : L'autorisation de mise sur marché
P10 : c'est le sésame pour la prescription « libre » d'un médicament en fonction du choix du praticien, qui ne respecte pas forcément les indications.
P11 : L'autorisation de mise sur le marché est délivrée par l'agence du médicament avant commercialisation d'un médicament. Elle en définit les indications pour lesquelles le médicament peut (et doit) être prescrit, en se basant sur des données purement scientifique. Elle a une dimension légale en cas de iatrogénie dans un contexte de prescription Hors-AMM. Les médicaments remboursés par la Sécurité Sociale doivent en théorie respecter cette AMM ; mais qui le vérifie ? et comment le faire actuellement ? peut être est-ce seulement fait pour les médicaments les plus couteux ?
P12 : Elle correspond aux indications des médicaments validées par l'ANSM maintenant, ces AMM sont demandées par les labos.
P13 : l'AMM est l'autorisation de la mise sur le marché. Il s'agit de la phase 3 de la commercialisation d'un médicament. Le médicament a déjà été testé en

labo puis sur des souris puis sur des volontaires lors des phases 1 et 2. La phase 3 est la dernière phase puisqu'il s'agit de sa commercialisation. La phase 4 correspond à sa surveillance post commercialisation. Si trop d'effets secondaires remontent (via l'Afssaps je crois, le médicament peut perdre son AMM.

2. Rôle, limites et avantages de l'AMM ?

P1 : Euh, le rôle de l'AMM euh, de réguler un peu les prescriptions ; normalement orienter les médecins dans le choix de leurs traitements en fonction des indications des médicaments. Surement, je crois que l'AMM n'est pas forcément la même dans tous les pays ; donc ça veut dire que certains médicaments ont peut être des indications dans certains pays et pas dans d'autres, donc euh... ça limite enfin euh, ça limite. Ça ne nous empêche pas de dire enfin là on est hors AMM... Euh... Quelles sont les limites ? euh elles sont définies par pays je crois euh... donc elles ne sont pas ... exhaustives... Il doit y avoir un avantage pour ceux qui ont décidé d'être conforme à l'AMM c'est-à-dire qu'on ne peut pas... enfin c'est une autorité de santé qui décide de l'AMM, en théorie après des études de bénéfices-risques. Donc de prescrire un médicament adapté à la pathologie qu'on veut traiter si les études ont été correctement faites. - Si elles sont correctement faites ? - en effet en ce moment on se rend compte qu'il y a bcp de médicaments dont l'AMM est retirée, modifiée et puis si tous le pays ne sont pas d'accord pour... enfin si pour chaque médicament n'a pas la même AMM pour tous les pays ; ça veut bien dire que ça peut être controversé ou que les études ne sont pas toutes les mêmes ou interprétées de la même manière... - Des exemples ? - par exemple on peut parler du Donormyl..., un médicament qui a en France, enfin qui est prescrit pour traiter des troubles légers du sommeil ; alors que au Canada il a l'AMM pour traiter les nausées et vomissements gravidiques. - Donc cela veut dire qu'au Canada on peut le prescrire chez des femmes enceintes qui vomissent mais pas en France ? - si, on peut le prescrire parce que les médecins ne sont pas obligés de prescrire en fonction de l'AMM. Chaque médecin a son libre arbitre et on le droit d'utiliser les médicaments en dehors de leur AMM... Un avantage pour qui ?? en termes d'économie de la santé. Je pense que la prise en charge par l'AM doit être meilleure si le médicament a été prescrit en fonction de l'AMM. Cf la loi Juppé de 1996 qui faisait obligation de mentionner NR après les médicaments prescrits hors AMM. Cela veut dire que pour une femme enceinte qui vomit au Canada dont on sait par des études sérieuses que le Donormyl est efficace et a peu d'effets secondaires cad que sa

balance bénéfice risque est favorable eh bien on est dans l'AMM et on le lui prescrit et elle sans doute remboursée normalement. Une femme enceinte qui, elle, vomit en France et à qui on prescrit du Donormyl parce que on veut être efficace et bien elle est pénalisée financièrement... alors cela avantage qui ?? L'AM oriente les prescriptions, on sait bien qu'elle scrute nos prescriptions qu'elle fait des comparaisons, des moyennes et qu'elle envoie des délégués, des visiteurs pour nous orienter et prescrire telle ou telle classe pharmaceutique qui coute moins cher... Pourquoi en France le Donormyl n'a pas l'indication pour les vomissements gravidiques ? Je ne sais pas, les AMM sont faites pour évoluer...

P2 : De faire chier les médecins... Ca encadre mieux les médecins... sur leur mode de prescription, ca c'est un avantage. Les limites c'est à nous de les mettre.

P3 : Son rôle c'est de cadrer les prescriptions des médecins...de donner euh oui c'est ça un cadre avec une idée de la posologie, de la durée d'un traitement. Alors après, on peut toujours sortir du cadre c'est pas interdit mais il faut savoir ce que l'on fait... et ca arrive souvent à mon avis. La médecine c'est pas une science exacte. Euh si personne ne sortait du cadre, on ne découvrirait justement pas de nouvelles utilités aux médicaments par exemple... il faut aussi s'adapter dépasser un peu les durées, ou les doses mais là on prend des risques. Oui c'est ca en fait l'AMM c'est un certain cadre dans lequel le médicament a bien été étudié sur une sélection de patients mais cela ne correspond pas toujours à la vraie vie !!

P4 : C'est une étape de validation d'un médicament ; à partir du moment où il est sur le marché cela signifie que le médicament est a priori sûr, si l'on suit les intitulés du RCP bien sûr. L'AMM peut être en retard sur l'évolution des données actualisées de la science, la procédure est longue et une extension d'AMM se fait sur demande du laboratoire concerné.

P5 : évaluer le rapport bénéfice risque (efficacité, effets secondaires). Ses limites : lourdes procédures et donc un peu long d'élargir les indications (pas forcément au goût du jour et des trouvailles scientifiques récentes). Ses avantages : contre l'anarchie et l'industrie lucrative et perverse.

P6 : elle a pour rôle de vérifier l'adéquation entre les prescriptions et les bonnes pratiques médicales. Ses limites sont essentiellement qu'elle se fait uniquement sur demande du labo et donc la nécessité d'études spécifiques contrôlées par ceux-là même. Le seul avantage à mon avis est une protection juridique face à une éventuelle erreur médicale mais je ne suis pas certain que cela soit suffisant !

P7 : elle permet de valider le rapport bénéfice-risque dans l'indication du médicament. Ses limites : elles sont ses avantages : cadrer la prescription et les indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement ou à la prise en charge par l'assurance maladie.

P8 : Il est de préciser le cadre dans lequel ces dispositifs médicaux et médicaments peuvent être prescrits : indications, posologie, contre-indications, précautions d'emploi, plus ou moins durée de traitement... Elle est basée au départ sur les éléments mis en évidence par des études, qui ne retrouvent que ce qu'elles cherchent et donc ne sont pas exhaustives quant aux indications comme aux effets secondaires... D'où l'intérêt entre autre de sa réévaluation tous les 5 ans. Elle définit les conditions de remboursement d'un traitement.

P9 : elle sert d'encadrement des prescriptions, c'est un processus administratif long pour obtenir un médicament qui selon des études pourrait très bien servir à traiter un patient mais pas qui n'a pas encore obtenu l'AMM. C'est une description exacte et détaillée des indications de prescription des médicaments, évitant les sur-prescriptions.

P10 : c'est de nous guider dans les indications de traitement. Ses limites ? La liberté de prescription fait qu'on peut utiliser un produit à mauvais escient autrement dit en dehors des indications prévues. Ses avantages ? Elle nous guide sur la base d'études sérieuses en principe, donc plutôt fiables comme indications...

P11 : C'est un rôle de SECURITE, en précisant les indications « jugées » les plus bénéfiques pour le patient et présentant le moins de risque pour celui-ci. Ses limites sont que les indications ne sont pas toujours exhaustives alors qu'elles sont parfois reconnues par le monde médical : il existe beaucoup d'exemples en pédiatrie ! EN outre, le lien avec l'économie de santé est évident, ce qui pousse aussi à limiter les AMM. Ses avantages, c'est qu'elle renforce la sécurité des prescriptions (c'est un encadrement) et que l'évaluation des bénéfices-risques pour le patient a été faite par un organisme indépendant.

P12 : Elle assure un encadrement sécurisé des prescriptions. Comme toute règle elle n'a pas de flexibilité, c'est très strict, et les délais sont longs pour une obtention ou une extension. Ses avantages reposent sur la qualité, normalement certifiée, des produits autorisés à être mis sur le marché, ainsi que la réévaluation au cours du temps... ?

P13 : son rôle est de fixer un cadre légal de commercialisation pour l'industriel et de prescription pour le médical. Ses limites tiennent au fait que le cadre est souvent étroit. La médecine n'est pas une science exacte et nous ne

sommes pas réduits à des cadres législatifs. L'avantage, c'est de rester dans les clous de la loi lorsque l'on prescrit avec l'AMM. De plus, je découvre, en lisant les ordonnances des patients que je ne connais pas, leurs pathologies en espérant que le prescripteur a bien sûr respecté l'AMM...

3. où prenez-vous connaissances des mises à jour AMM ?

P1 : en fonction des courriers que je reçois, ceux de l'HAS...l'Afssaps aussi et sur internet...même si ce n'est franchement pas pratique ! Je discute aussi avec des amis médecins, on n'a pas forcément lu les même choses... on en parle entre nous et on se donne les références, ca permet d'aller lire après... Il y a Prescrire surtout. Voila, en fait, l'information ne vient pas facilement, on n'est pas aidé de ce coté là !

P2 : Euh... celles qu'on reçoit par le Vidal ? je ne m'en occupe pas je laisse ca de coté... sauf quand il y a des laboratoires qui... Moi comment je le sais ? par les laboratoires qui me parlent de leurs médicaments, les visiteuses médicales, la publication, des machins comme ca... L'information elle est ailleurs en fait, par les journaux, les ??, à l'hôpital ouais, beaucoup à l'hôpital ouais ?

P3 : Des mises à jour..., j'imagine qu'il y en a mais ca doit être long à mettre en place par les institutions et euh... encore faut-il que les labos y soient intéressés... Sinon on les trouve sans doute dans le Vidal, le site de l'HAS, de l'Afssaps mais pour y être allé quelques fois ce n'est pas d'une lisibilité facile... sinon de manière générale je crois que c'est les labos via les VM qui nous informent des extensions d'AMM parce que ils y ont un intérêt en premier... Il y a aussi Prescrire bien sûr mais comme pas grand-chose ne trouve grâce à leurs yeux enfin au moins on sait ce qu'il se passe et l'information est indépendante.

P4 : Dans le Vidal de l'année en cours ou sur son site internet. La communication elle même des Labos via la VM, dans les congrès ou les soirées de FMC...

P5 : Parfois j'appelle les labos ! Sinon dans le Vidal (version papier).

P6 : aucune idée !!

P7 : sur internet

P8 : Par les courriels quotidiens de l'ANSM, la lecture du Vidal électronique à l'occasion d'une prescription
P9 : sur le site de l'HAS
P10 : Via le Vidal, les laboratoires, les collègues, les staffs etc...
P11 : Le courrier adressé aux praticiens par l'AFSSAPS (agence du médicament) ; Les médias grand public : journal télévisé, magazines ; Le bouche-à-oreille avec les collègues ; La visite des représentants des laboratoires pharmaceutiques
P12 : Lors de discussions entre collègues, TOUJOURS par hasard ! Et puis des fois, dans le DOROSZ ou assimilé...
P13 : je regarde dans le Vidal les indications et les contre indications. Notre logiciel a cabinet met automatiquement le Vidal informatique à jour tous 3 mois. Cependant, je ne sais pas par quel site ni par où il transite afin de se mettre à jour.

II. Hors AMM

1. Définition d'une prescription hors AMM ?

P1 : Prescrire un médicament pour une indication qui ne figure pas dans les recommandations euh...l'AMM je veux dire...
P2 : Par exemple la pyostacine pour une sinusite, c'est pour 4 jours moi je vais mettre 8 jours.
P3 : Eh bien c'est prescrire en dehors des posologies, de la durée, de l'indication même d'un médicament comme cela figure dans le Vidal.
P4 : C'est l'utilisation non conforme à ce qui est écrit dans le Vidal, sur le RCP.
P5 : le médecin prescrit un médoc dans une indication non prévue dans l'AMM. Il a donc la responsabilité de défendre son choix (avec notamment les découvertes scientifiques récentes) en cas de souci. Il en prévient le patient, ou pas.
P6 : c'est une prescription hors recommandation officielle...

P7 : c'est une prescription au delà de l'indication reconnue par l'AMM.
P8 : C'est la prescription d'un produit « non autorisé » ou en dehors du cadre décrit ci-dessus (indications, posologie, contre-indications....)
P9 : prescrire un médicament dans une indication non mentionnée...
P10 : c'est une prescription hors des indications inscrites dans l'AMM
P11 : Il s'agit de la prescription d'un produit ne respectant pas les indications précisées lors de l'AMM, que ce soit pour l'indication même ou pour la durée ou pour le dosage, <u>mais</u> dont l'intérêt pour le patient est <i>en général reconnu par le monde médical</i> .
P12 : Ce sont les indications, les doses, les interactions « aléatoires », hors cadre.
P13 : j'en ai deux définitions : d'une part c'est l'utilisation d'un médicament afin d'obtenir un effet pour lequel il n'a pas été testé ou commercialisé (exemple : scopolamine patch pour le mal des transports) et d'autre part c'est aussi l'utilisation d'un médicament afin d'obtenir l'effet recherché de sa commercialisation mais dans un cadre qui ne collait tout à fait à ses conditions d'utilisation : patient trop jeune, posologies trop élevées ou durée plus longues...

2. Quel est le taux de prescription hors AMM en MG ?

P1 : 50%
P2 : 30 %
P3 : 50% tout confondu au moins voire peut être plus. Il suffit, je pense, de pas grand chose pour être hors AMM. Un jour de plus d'antibiotiques par rapport à ce que dit le Vidal etc... ou une double dose d'IPP dans un reflux. On ne regarde pas le Vidal à chaque fois qu'on prescrit ; on ne vérifie pas toutes les prescriptions même si c'est une tendance avec les LAP mais là on ne prescrit plus rien les alarmes s'allument partout. Le problème c'est peut être qu'on prescrit trop de trucs en fait...
P4 : 15%-20%
P5 : Ça dépend des toubibs. Téméraires ? Farfelus ? Passionnés ? Plus classiques. Euh...pas mal quand même...12 % c'est dit.
P7 : je dirai 10% "au pif"

P8 : 30%
P9 : 30%
P10 : 30%
P11 : 15%
P12 : 35%
P13 : je ne sais pas du tout ! Mais je dirai assez peu en fait : moins de 5%. Il me semble que nous préférons ne pas prescrire ou donner des conseils plutôt que de prescrire hors AMM, en tout ca s en médecine générale, mais je ne m'appuie sur aucun chiffre.

3. Médicaments ou classes pharmacologiques les plus concernés ?

P1 : Euh, tous peuvent être concernés et plus particulièrement les traitements à visée symptomatique.
P2 : Antibiotiques, les anti-acides, les IPP ca aussi, et puis les anti-diabétiques oraux peut être aussi ouais...
P3 : Eh bien comme je disais les antibiotiques ca me semble être un gros pourvoyeur de hors AMM, les IPP aussi qu'on donne larga manu ; les somnifères aussi mais je crois qu'on la fait sciemment en plus on a beaucoup de mal à les arrêter. Quoi d'autre euh ? tout peut être hors AMM... bon y avait le Mediator... je sais pas euh... les antalgiques style Lyrica.
P4 : Les somnifères, les topiques ORL, les bronchodilatateurs, les ADO...
P5 : eh bien les prescriptions pour « la jeunesse »... parce que c'est ultra limité, donc on élargit et hop ! Alors ben dans mon domaine préféré les psychotropes (antipsychotiques et antidépresseurs mais aussi anxiolytiques : benzo surtout).
P6 : probablement les anxiolytiques ; et les médicaments à visée respiratoire...

P7 : à mon avis cela porte surtout sur les antipsychotiques, les antiépileptiques, et les antidépresseurs.
P8 : Anxiolytiques, IPP, antihistaminiques
P9 : les antidouleurs, les neuroleptiques et sans doute bien d'autres...
P10 : les traitements symptomatiques d'infections virales types collutoires/sirop et les ATB dans les infections ORL adultes/enfants mais probablement moins avec la nouvelle génération de médecins arrivant et suite aux différentes campagnes d'informations sur les ATB...
P11 : Les antibiotiques ; Les psychotropes : somnifères, anxiolytiques, antidépresseurs ; Les IPP
P12 : Les somnifères par la durée (+++), les IPP pour tous, le Baclofène en attendant une éventuelle autorisation, les anticholinestérasiques, les vasodilatateurs, les traitements de l'algoneurodystrophie type calcitonine, les corticoïdes inhalés ... beaucoup en fait !
P13 : je ne sais toujours pas... Je dirai que nous prescrivons mal ce que nous connaissons mal. Pour ma part et par extrapolation, je dirai les hypnotiques, les benzodiazépines, les neuroleptiques et les thymorégulateurs avec une nette préférence pour les neuroleptiques. Si je peux citer d'autres classes, je citerai tous les médicaments qui ne servent à rien et qui ne sont plus remboursés : veinotoniques, vitamines...

4. Quels sont les risques encourus ?

P1 : Il y a toujours un risque comme pour toute prescription médicamenteuse, quel que soit le médicament prescrit dans ou hors AMM... on prescrit un médicament en espérant être bénéfique pour le patient et ne pas provoquer d'effets secondaires... si on choisi de prescrire hors AMM c'est qu'on pense, euh dans la situation du patient qu'on lui apportera un bénéfice, qu'on le soignera. Des risques déontologiques ? ca dépend sur quoi on se base ; si mes décisions se basent sur des études ou des recommandations établies, il n'y'a en théorie pas de risques... Si je sais que tel médicament ailleurs est utilisé dans telle ou telle indication, pathologie et que j'ai lu... on en parle dans Prescrire, sur le CRAT. Après peut-on être sûr de ses sources ? ; Naturellement on ne peut pas tout vérifier, il faut bien se baser sur quelque chose...

<p>P2 : Non, pour moi il y a aucun risque. Non parce que tu respectes la posologie, tu dures plus longtemps c'est tout... tu coutes plus cher c'est tout.</p>
<p>P3 : Les risques bah ils sont pour le malade en premier ca c'est certain, mais il en prend déjà pas mal même en étant strictement dans l'AMM, mon avis, avec la poly prescription, chez les personnes âgées surtout, avec les interactions dont on ignore a peu près tout à partir de 2 ou 3 médicaments prescrits ensemble... ensuite le médecin peut être en cause si il arrive un accident d'autant plus qu'il est hors AMM, faut être sûr de ce qu'on fait mais bon tout dépend du médicament, de la durée de prescription, du type de détournement on le voit bien avec le Mediator mais là c'est caricatural. Si il fallait en plus faire la chasse à toutes les phamm, la Sécu explose...</p>
<p>P4 : C'est le risque pour le malade, en termes d'effets secondaires graves car le médicament ne lui correspond pas, c'est ensuite pour le médecin un risque en terme de responsabilité déontologique, juridique...si il y arrive quelque chose.</p>
<p>P5 : si le patient a un effet secondaire grave, faut pouvoir se défendre.</p>
<p>P6 : le risque principal est juridique en cas de plainte du patient, et en conséquences ou de façon isolée une demande de remboursement de la part des caisses.</p>
<p>P7 : ils sont de 3 ordres : faute déontologique, civile ou administrative, et pénale.</p>
<p>P8 : Ne pas être efficace ; Etre nuisible par effets secondaires / interactions médicamenteuses ; Etre accusé d'erreur médicale</p>
<p>P9 : dans les cas où le médicament ne se révèle pas efficace.</p>
<p>P10 : des effets secondaires sans efficacité thérapeutique par ailleurs, et un surcoût pour tous</p>
<p>P11 : Il existe un risque pénal en cas d'accident lié au médicament prescrit hors-AMM.</p>
<p>P12 : Un risque santé pour le patient ; un risque médicolégal pour le prescripteur.</p>

P13 : aucun risque si tout se passe bien. On risque gros si ca se passe mal : interdiction temporaire ou définitive d'exercer la médecine, radiation de l'ordre, amende, peine de prison avec sursis ou non ...

5. Savez-vous si vous prescrivez hors AMM ? Et pourquoi ?

P1 : Surement ... on le fait tous ; je ne pense pas connaître toutes les AMM des médicaments même si on les trouve dans le Vidal on ne vérifie pas à chaque fois.

P2 : Ouais je suis conscient...

P3 : Sans doute comme tout le monde, mais je suis persuadé qu'on le fait même sans le savoir. On n'est pas là à se dire, enfin maintenant un peu plus avec l'actualité, euh qu'est ce que je fais là je suis hors AMM ou pas ; la plupart du temps ça n'a pas de conséquences ; Je vous dis quelques jours de plus d'antibio surtout si cliniquement ou sur la bio c'est pas parfait et bien c'est le contraire qui serait blâmable. Ne pas s'adapter au malade dans les prescriptions c'est une faute... alors venir encadrer nos prescriptions surtout pas des mecs qui connaissent rien au terrain qui ont juste des tableaux et des statistiques ; parce que mon confrère au bout de la rue fait moins ceci ou cela, parce que faut pas se leurrer c'est toujours à la baisse qu'il faut aller. Non ok je suis d'accord qu'il faut pas abuser, que quand on peut il faut éviter de prescrire des medoc du genre des décontractants musculaires et surtout que le kiné a de meilleurs résultats mais des fois on n'a pas le choix... les médicaments si ils sont sur le marché, on les utilise, faut après nous reprocher de les prescrire et de faire notre métier avec les seules armes dont on dispose... non je sais pas pourquoi je phamm, parce que je peux pas faire autrement je suppose ou par certaines habitudes souvent prises à l'hôpital...

P4 : Je fais très attention à ce que je prescris, je ne pense pas mais c'est toujours possible. Il faudrait que je vérifie... oui c'est arrivé une fois je me souviens, c'était un vasoconstricteur nasal...

P5 : En fait je prescris presque plus... !. Récemment lors d'une EPP portant là-dessus, je me suis aperçu n'avoir aucune connaissance sur le sujet et a posteriori je pense que je l'ai fait souvent sans savoir.

P6 : Eh bien je ne le sais pas systématiquement, à vrai dire je ne contrôle pas toujours l'indication officielle dans le Vidal...

P7 : Je sais que oui. Pour avoir une efficacité sur le patient et donc un bénéfice.

P8 : Oui, même si j'évite et si je ne tente pas le diable, en recherchant un rapport bénéfique / risque favorable... Dans le cadre d'un traitement d'épreuve, pour soulager rapidement en évitant des examens complémentaires longs et pas forcément indispensables ou si le diagnostic clinique est fortement évocateur même sans preuve formelle.

P9 : très rarement, comme je travaille aussi à l'hôpital dans un service de rhumatologie, je le fais « indirectement » pour certaine biothérapie mais après avis collégial, et dans le cadre d'essai clinique, donc il n'y a pas de grand risque !. Dans le cas aussi d'un dernier recours possible après avoir échoué sur tous les autres médicaments essayés. Sinon aussi quand on ne connaît pas bien les AMM des médicaments et que l'on les prescrit sans être conscient que c'est hors AMM pour la maladie concernée.

P10 : oui, par commodité en médecine de ville, à l'hôpital plutôt parce que certains produits sont encore en ATU mais c'est rare...

P11 : Peut-être pas toujours ! En général OUI, car ce sont souvent les mêmes médicaments que l'on a l'habitude de prescrire, et la prescription se fait volontairement.

P12 : Oui, mais sans doute plus que je ne crois !!!

P13 : je ne crois pas et je ne cherche pas à prescrire hors AMM ou alors c'est malgré moi. Parce que j'essaie de maîtriser tous les outils à ma disposition avant de me lancer dans domaines inconnus et peu balisés. Je suis encore jeune dans ma pratique et il me semble trouver dans ce que je fais toutes les solutions dans les prescriptions AMM. Cela dit, lorsque je maîtriserai parfaitement tous ces outils peut être serai-je amené à prescrire hors AMM...

III. La prescription hors AMM

1. Pourquoi prescrivez-vous hors AMM d'une manière générale ?

P1 : Pour le bénéfice du patient...
P2 : Moi je pense que les délais sont fixés par les autorités mais ils n'ont pas la pratique et quand tu veux euh, souvent il y a des rechutes derrière donc en fait moi je prescris plus longtemps. 4 jours c'est pas suffisant pour euh un problème ou un autre donc je mets 6 jours, 7 jours ou 8 jours ca dépend...
P3 : Je vais me répéter mais euh parce que, parce que, ça dépend de plein de choses. On a tous des habitudes de prescriptions, on a un retour des patients, on se fait sur ses propres mini expériences de travail...
P4 : Je l'ai fait car je m'en suis rendu compte alors que mon ordonnance était faite et que je suis allé vérifier dans le Vidal tout autre chose (si le produit était remboursé), j'ai regardé la fiche concernant le produit, par acquis de conscience et j'ai vu un élément remettant en cause ma prescription et que j'ai considéré comme mineur car je me suis rappelé à ce moment précis, ce qu'un ORL m'avait dit sur ce produit, que c'était le seul que l'on pouvait administrer à une femme enceinte, alors dans ma tête, c'était sans danger pour tout le monde... et j'ai donc laissé passer !!!
P5 : parce qu'on pense que c'est le meilleur médicament pour aider le patient...bref : dans l'intérêt de celui-ci.
P6 : lorsqu'il existe une indication reconnue par les études ou les sociétés savantes ou l'usage même si l'indication ne figure pas dans le Vidal
P7 : toujours pour la même raison à savoir la recherche de l'efficacité et donc du bénéfice pour le patient
P8 : Pour les raisons évoquées à l'instant. Et aussi à contre cœur en renouvelant des prescriptions du titulaire, notamment des benzodiazépines.
P9 : car il n'y a pas d'autres choix, on est en échec avec les traitements avec AMM et parfois grâce à une certaine expérience acquise, l'efficacité est démontrée dans un certain nombre de cas. Tout ça ne repose sur beaucoup de preuves au sens de l'EBM ou avec des grades ABC, mais plus sur une intelligence de terrain acquise après des années de travail... ; preuve en est que ça marche, pas tout le temps certes, mais on constate des résultats positifs...

P10 : pour les raisons indiquées précédemment...
P11 : Je le fais par habitudes de prescription (IPP pour douleurs gastriques) et pour les bénéfices attendus et reconnus pour le patient ! (Atarax pour le prurit ...)
P12 : Essentiellement car il existe une situation de « vide », que souvent en MG il n'y a pas de « solution codifiée » pour tel ou tel patient avec tel ou tel problème... Ça n'existe pas alors on improvise avec notre savoir qui est partiel mais large ! Et sinon en vrac : pour une reconduction d'ordo, du fait de ma situation de remplaçante mais toujours en essayant de remettre en perspective même si en pratique je ne change rien car mon statut ne me l'autorise pas en quelque sorte... Par ignorance de l'AMM exacte, situation à peu près assimilée. Par habitude, car j'ai toujours vu faire comme ça. En face d'un patient demandeur, ou en difficulté de ne rien prescrire et de ne donner que des conseils HD donc par facilité faut le reconnaître ! En attendant et en anticipant un peu l'obtention d'AMM, par exemple le baclofène car on entend beaucoup parler et les patients aussi !!! Certaines pathologies rares, genre auto-immunes, neurologiques etc... par simple reconduction d'un traitement initié par un spécialiste ou sur de simples conseils de spé (exemple la posologie du Tanganil par l'ORL qui dépasse les doses prévues dans l'AMM, vu que le produit, un acide aminé, est franchement inoffensif...)
P13 : je ne le fais pas et n'essaie pas de la faire donc je ne peux répondre à cette question...

2. Sur quoi établissez vous une prescription hors AMM dans le cadre d'une prescription de :

A. analgésiques (ex. rivotril)

P1 : honnêtement parce que je l'ai vu faire ; en neurologie, en médecine interne à l'hôpital pendant mes stages, pour des douleurs des névralgies je l'ai vu prescrire ; je l'ai vu efficace, on a un retour positif des patients... parfois des effets secondaires et donc c'est un médicament que j'ai proposé quand je n'avais plus d'alternatives à proposer au patient...
P2 : Je suis emmerdé... j'en prescris plus. C'est prescrit par le neurologue. J'ai changé par une autre molécule : le Lysanxia, et ça marche, je les détends et je mets du Lyrica avec ; alors euh...c'est le principe des gouttes

en fait, euh, ils ont les gouttes de Lysanxia et on a l'impression que c'est ça qui marche, la force de persuasion... Il y a le côté psycho vachement important alors que tu sais bien que ça ne sert à rien... J'ai appris avec le temps, comme toi, ça viendra... Je mets jamais un médicament pour rien, jamais un truc inutile ni quoique ce soit mais quelque fois y a un côté où je suis obligé de faire comme ça... Le clamoxyl, je le prescris hors AMM souvent, je dépasse les 6 jours pur une angine par exemple. Ca m'arrive de dire prenez 2 jours de plus, 3 jours ; ils m'appellent et je dis achetez une boîte je rattraperais.

P3 : l'exemple du Rivotril en effet, si on regarde le Vidal parce que c'est la « Bible » des médicaments et bien y a pas douleurs neuropathiques ; c'est ça le hors AMM... D'abord on n'a plus le droit de le prescrire, ça c'est radical mais bon c'est pas la seule benzo, il nous en reste d'autres... après faut être convaincu que c'est les propriétés des benzo qui marchent dans les neuropathies. A ma connaissance les études sur ça c'est pas limpide... mais en pratique vous avez un patient en face de vous qui a les jambes qui brûlent, vous avez vu faire, vous avez entendu que, à l'hôpital ils le font et certains disent que c'est efficace alors pourquoi pas tenter et au diable le hors AMM. Nous on veut que le patient soit soulagé sans être bien sûr délétère sur autre chose. Et ça souvent, c'est un pari, je le répète la médecine n'est pas une science exacte et encore moins prédictive, on sait pas comment un patient va réagir par rapport à telle ou telle molécule alors on essaie, on surveille, on prévient que si... c'est l'art médical...

P4 : Je n'ai jamais prescrit de Rivotril donc je ne suis pas concerné... Il y a des molécules qui ont l'AMM pour l'indication de douleurs neuropathiques périphériques, je les utilise.

P5 : le rivotril... ultra utilisé en psychiatrie comme anxiolytique (en HAMM je crois). L'usage HAMM c'était comme anxiolytique en CHU, à Mondor. Et comme hypnotique aussi. On le prescrivait pour sa demi-vie longue et sa facilité d'utilisation (PO en cp, en gouttes (donc posologie très ajustable et facile à prendre en cas de « refus partiel » du patient), en IM si refus du patient de prendre un traitement per os, ou état d'agitation... le grand truc... Loxapac + Rivotril. En fait, je sais plus si les 2 sont solubles. Ou si au contraire il faut faire 2 injections, mais en tout cas, il potentialise l'effet du Loxapac et donc, on l'y associe volontiers PO ou IM. Par ailleurs, une benzo ça peut aussi protéger un peu d'une potentielle crise comitiale... les antipsychotiques (Loxapac, Tercian) abaissant le seuil épileptique. Donc : facilité d'utilisation car nombreuses formes pharmaco, potentialisation des autres traitements et au passage on diminue un peu le risque de crise comitiale. Tout ça c'est ce que j'ai retenu... jamais rien lu de scientifique là-dessus. Juste la transmission de mes maîtres... pas très

glorieux. Mais c'est pas la question. Comme analgésique ? euh, jamais fait. Je crois que je fais du classique pour les antalgiques.
P6 : je ne me pose pas forcément la question lors de chaque prescription ; je le prescris pour des douleurs neuropathiques, en fait l'usage et une certaine habitude me poussent à le faire. Il existe aussi souvent un retour positif des patients, et si ce n'est pas le cas, je stoppe la prescription et je change de molécule.
P9 : je ne le donne plus !
P10 : j'ai utilisé du TOPALGIC LP 75 x2 /j dans le cadre de douleurs chroniques scoliotiques suite à une chirurgie ancienne et je ne suis pas certaine que cela soit dans l'AMM !!
P11 : Parce qu'il a un bénéfice reconnu par les médecins spécialistes pour les douleurs neurogènes.
P12 : le clonazepam : pour des douleurs neuropathiques, et aussi en renouvellement d'ordonnance pour insomnie

B. IPP (ex. mopral)

P1 : AMM : RGO, œsophagite, ulcère... sur le motif de prescription non ; en revanche sur la dose et la durée de traitement je peux être hors AMM. Des doses plus importantes et des durées plus longues très probablement...
P2 : Par exemple tu donnes pour un RGO,... tu sais que c'est 10 mg 2 fois sur un mois, c'est la posologie du reflux ; quand tu as un ulcère prouvé, tu vas doubler la dose, une double dose matin et soir.... Alors bon... Ca a meilleur action... C'est que l'expérience, le feeling, les patients sont vachement plus sécurisés, moi je vois des résultats plus probants, modestement hein, moi je vois que le confort il est meilleur
P3 : ah les IPP c'a été une révolution thérapeutique quand même. Mais bon pareil on fait pas une fibro à chaque patient qui a des épigastralgies alors RGO, œsophagite de grade 1, 2, ou 5 on n'en sait rien alors on donne une bonne dose pour soulager vite et bien. Mais c'est comme tout on réévalue on se laisse 15 jours, un mois selon les disponibilités de chacun parce que il y a ça aussi donc on peut être hors AMM je sais pas une semaine et alors... et par rapport à la dose aussi et alors... On fait pas n'importe quoi, on essaie de coller au plus près mais on y arrive pas toujours, c'est comme ça.
P4 : je vois pas comment le Mopral peut être utilisé hors AMM ; les indications ratissent tellement larges ; le problème c'est le diagnostic qui n'est

pas forcément précis et du coup on peut soit minoré soit majoré la posologie mais est-ce que c'est du hors AMM ?? Pour le savoir il faudrait mettre en face de la prescription le diagnostic je crois que si ça se passait comme ça on s'arrangerait pour être cohérent...

P6 : pour épigastralgies, là aussi cette famille d'IPP a révolutionné la prise en charge de la pathologie de l'ulcère gastroduodéal et des gastrites en général... Son utilisation est tellement facilitée notamment à l'hôpital où l'on acquiert bon nombre de reflexes de prescription que, comme je le disais précédemment, je ne vérifie pas à chaque fois si ma prescription est dans l'AMM. Elle ne l'est probablement pas toujours, et des études relativement récentes font apparaître des effets secondaires à long terme que l'on ignorait et que l'on ne pouvait suspecter telle l'association avec des fractures, des infections respiratoires etc...

P8 ; je l'utilise comme traitement d'épreuve devant toux inexplicquée, une rhinite chronique...durant 15 jours -1 mois.

P9 : 20 mg associé aux AINS chez un sujet à risque et 40 mg si antécédent d'ulcère gastrique, c'est hors AMM ??

P10 : régulièrement je prescris du MOPRAL 20mg/J pour des épigastralgies sans avoir effectué d'explorations préalables ; un peu comme un test thérapeutique et pour soulager en premier lieu le patient.

P11 : Parce qu'il est efficace devant des douleurs épigastriques très évocatrices de gastrite ou œsophagite sur RGO, et qu'en première intention il n'est pas pratique de se lancer d'emblée dans des examens endoscopiques.

P12 : omeprazole : pour des douleurs « bâtardes » épigastriques mais ni RGO ni ulcère. Je fais un essai de 20mg sur 7 jours.

C. anti thrombotiques (ex. AAS et plavix)

P2 : La plupart du temps, ils sortent de l'hôpital, ils me disent il y a un protocole et moi je l'applique. Je poursuis, de toute façon c'est le cardiologue qui le fait...

P3 : ouais... on peut être hors AMM ?? faut voir... voila ce qui est écrit dans le Vidal : « Le clopidogrel est indiqué dans la prévention des événements liés à l'athérombose chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours)... Eh bien j'ignorais cela... ca signifie qu'au 36^{ème} jour de prescription du Plavix dans cette indication on est hors AMM !!! Je dirai que l'aspirine doit être pas mal prescrit hors AMM notamment chez des patients qui on fait un pseudo AIT ou en prévention de je

ne sais quoi (vu que c'est à la mode en ce moment, on entend ça dans les médias grand public) mais dans ce cas c'est une erreur ou un défaut de diagnostic ce qui est possible et parfois justifiable...

P4 : la confusion vient à mon avis du Kardégic et de l'Aspirine nourrissons et le dosage. Ils sont pour les premiers indiqués dans la prévention secondaire d'événements cardiovasculaires et on voit souvent Aspégic 100 mg donc Nourrissons mais bon Kardégic c'est soit 75 soit 160 mg. On voit les patients sortir de Cardio ou autre service avec Aspégic 100, on se dit qu'ils y ont réfléchi ou même qu'ils n'y réfléchissent c'est comme ça et point barre. Nous on reconduit. Parallèlement on voit aussi ces 2 molécules en prévention primaire quand on a un patient avec HTA+diabète, les études le disent mais pas l'AMM. Alors on suit qui ? C'est vrai là il y a des problèmes. Dans les recommandations de l'HAS aussi, à une époque, je n'ai pas revérifié, il conseillait l'aspirine dans les AOMI alors que zéro AMM, c'est le Plavix. Je crois qu'ils ont corrigé. Enfin, voilà quoi, euh, on a plusieurs sons de cloche, on se trouve au milieu, il faut choisir un coté !!

P8 : Je ne l'initie pas en général. Sauf une fois pour vieille dame vue à posteriori, pour qui je suspectais 2 épisodes d'AIT, j'ai alors introduit l'aspirine sans bilan d'imagerie ni avis spécialisé.

P9 : à visé préventif chez le sujet âgé...

P10 : lors de reconduction d'ordonnance comme les 75mg/j d'ASPEGIC chez des patients avec 2 ou 3 facteurs de risque cardio-vasculaire et VIH ; là aussi c'est une prescription hors AMM je crois...

P11 : Hors AMM ? Je ne vois pas...

P12 : NON, je ne le fais pas pour cette classe...

D. anxiolytiques

P1 : c'est largement prescrit hors AMM à mon avis, déjà sur l'indication parce que le Sd dépressif sévère l'évolution sur au moins 6 semaines etc..., c'est pas toujours le cas ! Le problème c'est aussi la durée de traitement. Les anxiolytiques c'est pareil, c'est souvent des traitements courts et on se rend compte que les prescriptions s'éternisent ; après c'est aussi à cause de la demande du patient à laquelle on ne sait pas faire face parce que on n'a pas d'autres moyens et que c'est plus facile de reconduire le médicament quand le patient dit que c'est efficace plutôt que d'arriver à le convaincre d'aller voir un psychothérapeute ou même de prendre le temps de discuter avec lui longtemps de ses angoisses et de comment faire pour essayer de les gérer autrement qu'avec des médicaments...

P3 : les anxiolytiques : gros, gros faiseur de hors AMM. C'est simple il y en a pas des dizaines mais presque ; tout le monde est forcément un peu stressé donc on les utilise facilement. En médecine de ville de premier recours, plus de la moitié des patients d'une journée a des troubles anxieux, à des degrés divers certes ; alors comme la consultation dure 10 à 15 min on n'a pas le temps de creuser, de vraiment les écouter ou si peu (et puis tout ça c'est très subjectif) alors on fait au plus simple et au plus rapide on prescrit ; ils sont soulagés (ou pas) et le problème de fond n'est pas réglé mais ca permet de passer un cap... Ensuite faut pas créer de la dépendance avec ce genre d'attitudes, c'est le risque mais pour cette pathologie psy au cabinet on fait pas du bon boulot enfin euh personnellement je ne suis pas satisfait. Consacrer allez un gros quart d'heure à des problèmes de fond qui remontent à des mois voire des années c'est impossible. Bon on peut le faire en plusieurs consultations mais il faut bien agir et les patients le réclament aussi alors on fait une ordonnance... La plupart du temps c'est leur job qui ne leur convient plus mais va leur dire faudrait voir ce qu'on pourrait changer là bas, aménager un autre poste oui mais avec qui ?? C'est un autre travail et puis il y a plein d'intrications qu'on ignore aussi. Il existe des solutions plus radicales : changer de job mais bon il y a la peur ancrée du chômage de longue durée et c'est le cercle vicieux : on ne bouge pas, statu quo, car on a peur du lendemain et on subit la même pression au boulot tous les jours ; on ne s'en sort pas donc et on finit chez le toubib ou le psy et qu'est ce qu'ils font eux et bien ils font ce pourquoi ils sont payés : ils prescrivent ce qu'ils ont à leur disposition : des anxiolytiques, des antidépresseurs et pour longtemps et pour le plus grand bonheur des labos !!!

P4 : oui je le disais les somnifères, c'est compliqué, l'offre est tellement importante et la demande aussi, c'est inexplicable. On se dit c'est rien un petit comprimé pour dormir une fois de temps en temps ; le problème c'est quand on s'installe dans la durée surtout quand l'AMM dit « insomnie transitoire » en effet et qu'on se retrouve à renouveler tous les 3 mois le Stilnox à la mamie de 80 ans. C'est facile d'introduire un médicament d'autant plus qu'il y a une demande précise avec un trouble en apparence unique « je dors pas bien docteur » (en fin de consultation souvent...) et que en face, de notre côté, eh bien comme par hasard on a plein de solutions chimiques offertes par l'industrie pharmaceutique... non le plus dur c'est d'arrêter le traitement, n'importe quel traitement. On se dit je lui ai donné telle molécule une fois deux fois, ça ne lui fait pas bien de mal à l'évidence, ça a l'air de marcher un peu... alors si je l'arrête je vais tout détraquer et il faut bien reconnaître que les patients, enfin certains, nous aident pour ne pas les arrêter... la force de l'habitude est des 2 cotés !!

<p>P5 : le temesta est ultra anxiolytique, est-ce hors AMM quand on le prescrit pour une catatonie ? Je ne sais pas. Le Lexomil est facilement prescrit chez l'adolescent en 1ere benzo....je sais pas là non plus si c'est bien dans la cadre de l'AMM. Constatation fâcheuse : je prescris plus comme on me l'enseigne (les médecins expérimentés en qui j'ai pu avoir confiance) que selon l'AMM et je ne sais même pas quand je suis hors AMM. Aïe ! En tout cas, sûr, on dépasse volontiers les posologies.</p>
<p>P6 : j'en prescris très peu</p>
<p>P8 : Malheureusement ils sont trop souvent reconduits au-delà des durées préconisées par l'AMM lors de mes remplacements, même si je tente la décroissance de doses...</p>
<p>P9 : je ne les prescris pas hors AMM enfin je crois !</p>
<p>P10 : je donne assez systématiquement du Lexomil 1/2cp avant d'effectuer une ponction ganglionnaire car rien dans l'AMM n'apparait pour dire « en prévention d'un geste potentiellement stressant »</p>
<p>P11 : Parce que les patients ont souvent ce traitement depuis longtemps et qu'un arrêt même progressif est difficile !</p>
<p>P12 : anxiolytiques : sur des reconductions supérieures à 3 mois, mais toujours en réexpliquant la tolérance, la dépendance, les effets secondaires et en essayant de diminuer progressivement...</p>

E. antihistaminiques (ex. cetirizine)

<p>P3 : alors les anti histaminiques devant un prurit un peu gênant qui traîne, je prescris facilement ces molécules, ça doit être hors AMM, j'ai pas vérifié mais ca doit être le cas ! A ce rythme là, j'ai l'impression de faire que du hors AMM. Il y a un problème ou je fais pas correctement mon travail ou les textes officiels enfin les euh... les RCP sont mal faites... je me pose des questions quand même. Etre aussi souvent en dehors du cadre de l'AMM ca pose plus le problème du cadre que d'autre chose, non ?</p>
<p>P4 : je crois que les indications sont la rhinite allergique et l'urticaire globalement. Il m'est arrivée récemment de l'utiliser en dernier recours dans une histoire de toux tenace, gênante et plutôt nocturne pour laquelle le bilan était négatif et où j'avais déjà tout essayé sauf ça... je me suis dit qu'il y avait peut être une composante allergique et que l'effet sédatif de l'anti histaminique aiderait le patient à dormir ; bref là je, euh, je ne suis pas dans l'AMM. Je n'ai</p>

pas eu de retour sur ce patient, on verra.... Il faut reconnaître que des fois on est coincé mais pas sans ressources alors on réfléchit un peu on se dit qu'est ce que je n'ai pas essayé et qui pourrait fonctionner, c'est un peu limite on est d'accord... il faut bien agir !

P8 : Je les utilise un peu comme les IPP comme traitement d'épreuve devant des symptômes trainants surtout ORL ou toux, sans bilan allergologique préalable, durant 15 jours -1mois.

P9 : je ne les prescris pas hors AMM enfin je crois !

P10 : j'ai prescrit du Zyrtec 1/J sur une rhinite qui a été étiquetée allergique toute l'année donc traitement à vie en quelque sorte et au niveau durée de traitement on est largement hors AMM, hors recommandation...

P11 : Hors AMM ? Là aussi pas d'idée...

P12 : en cas de prurit, dès qu'il existe une potentielle participation allergique à raison de 1 comprimé par jour sur 7 à 28 jours.

F. allopurinol

P1 : il est souvent prescrit devant une hyper uricémie sans symptômes cliniques et je ne sais pas pourquoi ; peut être à cause de la pression des labos mais moi je ne le fais jamais, c'est régime toujours, après si il y a crise de goutte ou autre manifestation oui.

P3 : non l'allopurinol, c'est assez carré pour une fois, si il y a hyper uricémie sans manifestations cliniques, c'est régime. Pas de traitement autre. On ne va pas traiter les chiffres quand même... J'ai le sentiment urgent de devoir tout vérifier après ce que l'on vient de dire mais je me demande aussi si cela va changer profondément ma pratique en même temps. Pas sûr !!!

P4 : quand j'ai repris la succession de mon confrère, j'ai trouvé pas mal de patients avec du Zyloric sans qu'ils aient fait de goutte ou de lithiase urinaires. Il y a dû y avoir une mode, ou un argument de labo ou je sais pas quoi mais le nombre de patients sous allopurinol en dehors de l'AMM c'est, bref... Là je crois que ça sert à rien de le donner en « prévention primaire » les études l'ont bien montré et on est d'accord entre nous...

P5 : c'est assez bien codifié pour ce médicament donc non !

P9 : je ne les prescris pas hors AMM enfin je crois !
P10 : c'est aussi à l'occasion d'une reconduction d'ordonnance chez des patients VIH avec une hyperuricémie biologique mais qui n'ont jamais eu de symptômes ; je suis la prescription initiale faite par l'infectiologue référent.
P11 : Parce que c'est simplement une habitude que l'on apprend auprès des rhumatologues !!!
P12 : Non je ne suis pas concernée

3. Quels sont les bénéfices d'une telle PHAMM ?

P1 : Je le fais pour rendre service au patient, pour son bien en pensant que ce médicament est la solution malgré qu'il n'ait pas l'AMM pour cette indication plutôt que rien ou que parler ou que euh voila euh... enfin ca dépend des situations.... Pour le patient : qu'il soit soulagé dans ses symptômes. Et pour la science oui, moi à mon niveau je sais pas, mais si au fur et à mesure qu'un médicament prend de l'âge et qu'il est utilisé on se rend compte qu'il a certains effets positifs qu'on n'avait pas identifié au départ (ou qu'on avait identifié mais laissé de coté) comme on découvre des effets secondaires à long terme qui fait qu'on retire un médicament...
P2 : Pour le patient, le pharmacien mais pas pour moi.
P3 : Ah là je sais plus au juste... ces exemples c'est quoi ? c'est de la pratique courante sur des médicaments avec peu d'effets secondaires dans tous les cas. Le problème, c'est quand ca se passe avec des médicaments dont les effets secondaires sont de tout autre nature (bon encore faut-il le savoir ; cf. Mediator). Mais j'ai entendu par exemple après la médiatisation de cette affaire, l'Epitomax, les hormones thyroïdiennes : là c'est autre chose. Il y a le type de molécule dont on détourne un effet adverse et le but recherché qui reconnaissons-le est un peu secondaire... Il y a aussi des usages dans des pathologies plus rares pour lesquelles on avance pas à pas et aussi en pédiatrie où on extrapole par rapport à des études faites chez des adultes... En Médecine Générale, on n'est pas des apprentis sorciers mais il est vrai que tout ce qu'on fait ne repose pas sur une médecine fondée sur les preuves ; l'EBM n'est pas toujours adapté voire rarement. Et puis les données avancent tellement vite et il y aurait tellement de trucs à lire à condition que cela soit exhaustif et sans conflit d'intérêt car les influences à tous niveaux sont innombrables... et les hôpitaux ont leur protocole qui varie d'un service à l'autre... Je me souviens on avait demandé à des PUPH de Médecine Interne ou Rhumato leur schéma de décroissance des corticoïdes : ils étaient tous

différents... tant pis, tant mieux, j'en sais rien. Je crois qu'il ne faut pas d'uniformisation dans quoi que ce soit mais là on va parler philosophie, sociologie... La nature est diverse c'est le problème mais sa grandeur !
P4 : le bénéfice que l'on recherche est sans doute le même que pour tout traitement mais étant donné que j'en fais très peu, encore que l'on ne s'en rend pas forcément compte, on vise le soulagement du patient c'est ponctuel ; on est rarement hors AMM sur des traitements au long cours... ou bien il y a un fort consensus.
P5 : un seul : l'efficacité
P6 : ça dépend des indications
P7 : sur ce point je dirai qu'objectivement non; cependant, c'est une prescription pour un certain type de patients peut-être plus enclins à avoir davantage d'effets secondaires?...
P8 : Faire gagner du temps/de l'argent, en éludant certains examens ou certaines consultations de spécialistes... Mettre en évidence des « éléments nouveaux » qui seront utiles lors de la réévaluation de l'AMM !
P9 : Donner le médicament, à celui qui en a besoin, sans AMM, normalement c'est le dernier recours.
P10 : elles doivent avoir pour effet une amélioration des symptômes. Et à mon avis, on les rencontre, je veux dire ces phamm, le plus souvent, pour des traitements symptomatiques...
P11 : Efficacité pour le patient avant tout +++
P12 : Tout ce qui découle des limitations strictes et de l'inflexibilité de l'AMM. Une PHAMM peut se justifier quand il n'y a pas de réponse fournie autrement, sinon c'est une possible perte de chance si l'AMM est trop respecté (exemple le baclofène peut-être)

4. Existe-t-il une réévaluation particulière des traitements prescrits hors AMM ?

P2 : Non, c'est aléatoire, c'est selon les cas. Il n'y a pas plus de vigilance c'est au cas par cas. Ou alors je me remets en question. Par exemple, j'ai fais
--

<p>l'AMM normale il est pas guéri, je change de molécule ; je me dis bon, qu'est ce qu'il a pu attraper comme germe ? il y a ca et ca, j'ai tapé la dessus. Bon avant je lui ai donné une ampi M, je vais lui donner un macrolide il doit avoir un atypique. – C'est pas du hors AMM ça ? - Ah non !! non là on est dans l'AMM... ouais ouais ouais c'est de l'AMM, je respecte les ... ouais moi je respecte là !!</p>
<p>P3 : Comme n'importe quel traitement pas plus, pas moins... il faut être vigilant. Il faut aussi écouter le patient dans l'expression des symptômes surtout après introduction de traitement.</p>
<p>P4 : Je pense qu'il faut réévaluer tous les traitements introduits de la même manière, il faut rester prudent voire méfiant car c'est quand on ne s'y attend pas que le problème surgit même en étant dans l'AMM car quelque chose qui n'est pas bien étudiée ce sont les interactions multiples a partir de 3 médicaments...</p>
<p>P6 : je ne crois pas !</p>
<p>P8 : Je ne sais pas, cela me semble compliqué à réaliser aux seules vues des ordonnances. On ne sait pas toujours si c'est dans l'AMM ou non sans avoir le diagnostic précis en face, enfin si l'on parvient en médecine générale à poser des diagnostics précis. En ce qui concerne les miennes, je les limite dans le temps 15 jours - 1 mois maximum et je réévalue tolérance / efficacité...</p>
<p>P9 : je pense que oui mais de manière très dispersée et non formalisée... c'est une pratique qui n'est pas sur le devant de la scène et les médecins sont un peu réticents à en parler... surtout depuis certaines affaires !</p>
<p>P10 : Non pas pour moi.</p>
<p>P11 : Non, je ne crois pas faire différemment.</p>
<p>P12 : je crains que non.</p>
<p>P13 : Je ne sais pas.</p>

5. Pensez-vous qu'il y a plus de iatrogénie avec les prescriptions hors AMM ? Et pourquoi ?

<p>P2 : Non, pas du tout... la question c'est les médicaments qui sont toxiques. Un AINS, tu as majoré les doses par exemple, là tu es hors AMM et tu</p>

as majoré les doses...je fais jamais ça !! je fais pas. J'augmente la durée mais j'augmente pas les doses des médicaments qui sont toxiques. La différence c'est ça... mais je ne dépasserai pas les doses alors qu'il y en a qui le font hors AMM hors doses et hors durée. - Cela veut dire qu'il y a des médicaments moins toxiques que d'autres ? - Euh oui, enfin ça dépend de l'indication, ça dépend du produit en fait moi je ne dépasse pas la poso maximale... simplement sur la durée... -

P3 : Non mais tout dépend de quel hors AMM on parle... Je crois surtout qu'il y a trop de médicaments et trop mal évalués, en tous les cas, pas dans une population tout venant comme on a en MG... Les études sont faites à la demande des labos pour qu'elles montrent un effet significatif, un plus pour les malades, enfin je devrai dire pour certains critères d'appréciation, les fameux critères intermédiaires, sur des patients hyper sélectionnés dans des services de pointe... on le sait. Ca n'existe pas ce genre de patient idéal qui colle parfaitement aux données de l'étude, tout comme la pathologie typique décrite dans les livres.... Alors on fait quoi, toujours pareil on s'adapte mais les données là sont plus que manquantes...

P4 : Théoriquement il doit y en avoir plus, vu que le terrain est moins balisé mais parallèlement ils sont peut être moins mis en évidence du fait d'être hors cadre...

P5 : spontanément je dirai oui comme tout le monde et pourquoi ? car moins de recul et donc d'effets secondaires recensés et pas d'études scientifiques rigoureuses menées.

P6 : je ne pense pas (ça dépend des prescripteurs et de toutes les prescriptions en général)

P8 : Oui si on ne respecte pas les contre-indications et précautions d'usage...mais sinon le risque me semble plutôt d'être inefficace ou de parfois faire perdre du temps au patient en ne suivant pas le « protocole »

P9 : Pas forcément, car la plus part du temps il s'agit d'un médicament qui va, sans doute, tôt ou tard, avoir son AMM bientôt, c'est juste une étape administrative.

P10 : non pas de façon notable

P11 : Non, sauf pour les psychotropes. Non, car en général, les prescriptions hors AMM restent des prescriptions pour la plupart médicalement reconnues, et qui respectent quand même le bon sens. Et donc pour les psychotropes, surtout par non respect des durées je pense, car cela concerne

des patients fragiles, l'accoutumance est aisée, et les surdosages accidentels ou volontaires sont fréquents !

P12 : Oui, indubitablement. Il y a une moindre surveillance et les prescripteurs vont peut-être moins signaler les effets indésirables, sachant qu'ils ont prescrit hors cadre.

P13 : je ne le pense pas mais il me semble que l'effet placebo serait plus important. Si on prescrit hors AMM, c'est que l'on est intimement convaincu du bénéfique et forcément cela influencera d'autant plus le patient. Quant à la iatrogénie, en tant que généraliste, les PHAMM ne vont pas chercher très loin donc je ne pense pas qu'il y en ait beaucoup. En revanche, dans certains services hospitaliers (réa, néonatal) où l'on ne prescrit quasiment qu'en phamm ; peut-être est-elle plus élevée ?

6. La PHAMM va-t-elle à l'encontre d'une bonne pratique médicale ?

P1 : Ce dépend du médicament...la question c'est est ce que l'AMM est un bon critère ? il y a le Mediator mais de toute façon c'est une molécule qui n'aurait jamais dû arriver sur le marché...c'est tout. Et il y en a probablement d'autres... Et si on retire des AMM, on retire des médicaments au fur et à mesure c'est bien qu'on se rend compte que, finalement le médicament était mal évalué ou avec des évaluations biaisées, faussées par les laboratoires pour des histoires de gros sous. Après malheureusement nous n'avons pas accès à toutes les données, les études tout de suite ; il faut du temps pour qu'émergent les études... on n'a pas le temps en tant que médecin libéral, et même pas libéral d'ailleurs, qu'à chaque fois qu'un médicament sort d'aller essayer de chercher toutes les études qui ont été faites sur le sujet et même des anciens médicaments... c'est le problème de l'accès à ce genre de données. C'est pas très diffusé, les sites internet sur lesquels on peut aller, les médecins bloggeurs qui relaient les bons articles ou les études fiables ; on n'est pas du tout formé la dessus au cours de nos études. Il y a des domaines comme la pédiatrie où on est tellement habitué à prescrire dès le début hors AMM qu'on fait même plus euh... qu'on se base sur notre expérience et on fait même plus vraiment attention à, euh enfin... la morphine par exemple il y a pas d'AMM en pédiatrie ; ça va pas nous empêcher de la prescrire si on est dans une situation qui le nécessite. Bien sur on connaît les effets secondaires de la Morphine mais voilà... on fait. La question en soi c'est plus la fiabilité du médicament et de qui décide de l'AMM et sur quoi on se base plutôt que sur respecter ou pas l'AMM.

<p>P2 : Pas du tout. Avant il y avait pas l'AMM ! et pourquoi euh les méd...., les malades sont toujours vivants...y'avait pas. C'est des administratifs (années de pratique ?) qui ont fait l'AMM, ca n'existait pas avant ! ... Ca c'est une économie de marché.</p>
<p>P3 : Au terme de tout ce qu'on a dit je serai tenter de dire que non voire même que c'est le contraire, que si on respectait scrupuleusement les AMM les patients seraient moins bien soignés. Bien sûr il faut des principes de base : connaître la pharmaco, les interactions, maîtriser un petit nombre de médicaments qu'on manie régulièrement et réévaluer. Le plus dur c'est d'avoir une info claire, concise et juste, rapidement accessible mais rien est immuable... J'ai répondu, oui ça limite euh ; après si on veut pas avoir de problèmes euh ni avec les patients (encore que) ni avec les tutelles, ni avec les tribunaux et bien tu prescrites stricto sensu dans l'AMM mais tu fais pas du bon boulot je crois, mais au moins t'es tranquille, on va pas venir te chercher des em****.</p>
<p>P4 : C'est la question en effet. Il y a tellement de variables, ca dépend de la molécule, du patient, du type de hors AMM c'est différent d'augmenter les posologies ou la durée de qq jours, d'utiliser une molécule pour son effet secondaire, ponctuellement ou au long cours... Je me souviens qu'à une époque les beta bloquants étaient formellement contre indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et n'avaient donc pas d'AMM alors qu'ils avaient un intérêt démontré par les pays du Nord. Il y avait un risque de faire les études pour les labo... certains spécialistes ont devancé l'AMM pour le bénéfice de leurs patients et ils ont eu raison mais je suis sûr qu'on peut trouver autant d'exemples contraires... il est difficile de trouver la limite entre « apprenti sorcier » et scientifique !!! Je pense qu'il faut faire confiance aux praticiens à condition que ceux-ci soient dégagés de tout lien d'intérêt avec la molécule qu'ils utilisent.</p>
<p>P5 : Non ! Non. C'est important d'adapter notre pratique quotidienne aux avancées, découvertes récentes. Décalages entre celles-ci et les élargissements des AMM. Donc important de prescrire HAMM. Mais faut être bien au courant de l'actualité médicale. Donc PHAMM oui mais avec une conscience professionnelle acérée des limites à ne pas dépasser.</p>

<p>P6 : non si elle est basée sur de bonnes pratiques médicales ; oui si elle est poussée par l'industrie pharmaceutique. Encore faut-il définir les bonnes pratiques médicales ?</p>
<p>P7 : on rejoint la même chose que la question 2 sur l'AMM avec ses limites et ses avantages : c'est clairement une sécurité mais une limitation...</p>
<p>P8 : Ne pas obéir ne veut pas forcément dire mal agir ! La phamm permet parfois de gagner du temps et de l'argent, (comme elle peut en faire perdre...) et elle permet aussi de mettre en évidence dans sa pratique des choses qui ne l'étaient pas sur le papier ! Mais le rapport bénéfice/risque doit à mon sens toujours être mesuré !</p>
<p>P9 : c'est sensé être compris ainsi !</p>
<p>P10 : oui puisque nous avons un rôle en tant que médecin de mesurer le risque et le bénéfice d'un traitement ; or en principe, si il n'y pas d'AMM c'est le que le bénéfice n'est pas significatif pour le patient statistiquement parlant, je ne parle pas coût-efficace... Tout le problème réside dans la gestion à la fois des dépenses de santé publique dont nous sommes partiellement responsables en tant que prescripteurs et celle de la demande, a priori légitime (comment pourrait-il en être autrement) ou du confort des patients. C'est peut être aussi une question de marché, qui sait ? Si l'on veut être cynique il faut se demander alors qui décide réellement de quoi ??</p>
<p>P11 : Non dans la grande majorité des cas, car la phamm s'appuie souvent sur des études reconnues qui sont parfois apparues après la délivrance de l'AMM.</p>
<p>P12 : Oui et non forcément. Tu rassembles tout ce que je viens de dire et tu compiles dans l'ordre auquel tu agrées. A rajouter que je sais qu'il y a des cas (notamment en cardio, mais je ne me souviens plus bien quoi, en tout cas, il y a quelques années, peut-être que ça a changé et même sans doute, mais peu importe) qu'il y avait des recos à respecter même si elles étaient hors AMM et que c'aurait été une erreur médicale que de ne pas les suivre, car une meilleure survie était prouvée. Et aussi, je ne sais pas si ça rentre dans cette case, mais la situation particulière des remplaçants ou des MG par rapport aux spés de façon générale avec la difficulté de ne pas reconduire une PHAMM instituée par</p>

d'autres (les spés) quand potentiellement c'est justifié, mais où l'on est responsable si les effets secondaires apparaissent. C'est un vrai problème de système de fonctionnement ou de coordination dans la chaîne des soins ou je ne sais quoi mais c'est fondamental et présent dans le raisonnement à chaque fois que l'on est confronté à cette situation...

P13 : je ne pense pas. Nous sommes tous médecins. Nous avons tous un passé et une éducation thérapeutique. Nous avons passé de nombreux examens pour ça et nous détenons ces connaissances. Si nous prescrivons en PHAMM, c'est toujours réfléchi avec des comparaisons en tête jamais par expérimentation...

7. Est-ce que prescrire dans l'AMM est une limitation (et donc une sécurité) ?

P3 : Ca peut être une limitation compte tenu de l'évolution de la science mais c'est bien sûr une sécurité pour le patient et le médecin grâce aux études qui sous-tendent l'AMM. Il faut simplement espérer que tout ça est bien fait et dans l'intérêt premier du patient.

P4 : c'est clairement une limitation, oui dans certains cas particuliers notamment malgré les ATU et autres dérogations ; une sécurité: pas forcément (peut être en cas de procès)

P8 : Oui car elle est basée sur des études et sur la pharmacovigilance.

P9 : En fonction de cas, ça peut être une balance entre limitation inutile et sécurité pour éviter les excès non contrôlés

P10 : non puisqu'on peut prescrire hors AMM, cqfd !

P11 : La prescription dans l'AMM est « normale », et ce n'est une limitation que pour certains produits et certaines pathologies, qui sont à mon avis peu nombreuses et bien reconnues. L'AMM est une sécurité dans le sens où elle peut éviter que certains s'essaient à pratiquer une médecine originale sans tenir compte des données reconnues via l'EBM.

P12 : Idem que pour la question précédente.

P13 : oui pour moi prescrire dans l'AMM est une sécurité.

8. Quels principes préconisez-vous pour une prescription sécurisée ?

P1 : S'appuyer sur des relais fiables, savoir être orienté, se remettre en question tout le temps, se poser des questions sur ce qu'on nous a inculqué pendant l'internat, on nous a dit qu'il fallait prescrire comme ci comme ça et on s'est pas forcément posé la question pourquoi, du bien fondé...

P3 : L'art de soigner c'est ça, ça s'apprend avec les années et c'est savoir s'adapter au patient avec les moyens mis à notre disposition et ne pas attendre qu'une institution nous dise quoi faire ; la preuve ils sont en train de tout remettre en cause à l'HAS ; tous les jours (j'exagère) on a un fax qui nous alerte que telle molécule est suspendue, retirée ou sous surveillance bref ils sont perdus et nous aussi... Mais quand même on peut se poser des questions sur la nature et la qualité du travail initial, elles sont pourtant passées ces molécules. Moi, je me méfie des nouveautés, j'attends longtemps surtout que Prescrire dit qu'elles sont rares les nouveautés qui apportent vraiment quelque chose... c'est du business tout ça !!!! La liberté de prescrire : condition sine qua non à exercer la médecine. Je ne vois pas quelle autorité ou quelle entité pourrait nous soumettre à une restriction ou à une façon de prescrire ceci ou pas cela. La question de fond, c'est sommes-nous réellement libre de prescrire ou bien s'agit il d'un avatar de liberté parce que la formation initiale et continue est sous contrôle des labos ; j'ai entendu ça il y a pas longtemps, on serait sous influence sans même s'en apercevoir.... Intéressant et probablement juste. Bon mais faut pas non plus tomber de l'autre côté et voir le mal, le complot partout mais les labos sont pas des entreprises philanthropiques... Donc l'art de soigner c'est une réalité, il faut rester scientifique dans une science inexacte, non prédictive et souvent en MG intuitive car on ne dispose pas d'exams complémentaires ; on se fie à l'interrogatoire, l'anamnèse, l'examen clinique orienté, la prévalence des maladies, la probabilité que cela soit ça et pas autre chose de grave, le contexte et on décide en toute incertitude souvent... Non c'est vraiment une spécialité particulière et difficile surtout qu'on ne dispose pas d'un passé de recherche en soins primaires très fourni, rien n'est adapté à notre pratique, très peu de référentiels ; tout est adapté à la vie à l'hôpital dans un service avec surveillance 24/24, avis pluridisciplinaires pluri quotidiens, examens complémentaires à profusion, j'exagère exprès pour souligner la différence de façon de voir et de faire la médecine en ville et à l'hôpital. Ça ne peut pas marcher... En fait, on est plein de doutes et les patients (la plupart) et les tutelles au sens large nous demandent des certitudes mais elles sont rarissimes !! Pour être honnête plus on avance dans le métier, moins on a de certitudes mais on le dissimule peut-être plus facilement !!!

<p>P5 : se tenir informé (ce que je ne fais pas) des évolutions, découvertes...par des lectures, échanges avec collègues informés, participation à des congrès. Surtout lecture d'études. Mais le retour d'expérience c'est plus sympa. Etre au courant des effets secondaires et des risques encourus quand on prescrit HAMM.</p>
<p>P6 : une validation par des experts indépendants et des études fiables.</p>
<p>P7 : un suivi plus contrôlé du patient, une durée de prescription limitée, et pas de renouvellement systématique.</p>
<p>P8 : Même si « on sort des clous », respecter les contre-indications, les précautions d'emploi et prendre en compte les interactions médicamenteuses et l'automédication sont indispensables. De toute manière il ne s'agit pas de faire n'importe quoi mais en avons-nous toujours conscience ? Réévaluer les AMM avant 5 ans si des éléments pertinents apparaissent entre temps ou encadrer la prescription hors AMM car certaines recommandations de groupes de pairs ou certaines associations ne sont pas toujours en accord avec l'AMM.</p>
<p>P9 : cela relève en premier lieu aussi d'un principe moral et déontologique. Il nous faut des indications scientifiquement prouvées (selon des recherches sérieuses et publiées dans des revues fiables...)</p>
<p>P10 : vraiment je ne sais pas, je pense que les prescriptions sont déjà sécurisées et même si parfois on ne sait pas quelles sont les indications inscrites dans l'AMM, c'est à chaque prescripteur de prendre la responsabilité de sa prescription ; je ne crois pas qu'il y ait un réel besoin de sécuriser en plus pour limiter les PHAMM (si c'est ça le but en sécurisant).</p>
<p>P11 : Respecter l'AMM ; Respecter les indications hors-AMM qui existent et qui sont reconnues ; Se tenir informer par l'EBM des dernières données scientifiques en s'abonnant à des revues sérieuses...</p>
<p>P12 : Il faut s'assurer que la PHAMM est utilisée et reconnue de façon « générale » mais en pratique l'information est difficile à trouver pour tout un tas de raisons... (Rareté des publications, le fait que cela soit hors cadre et pas forcément étalé facilement, le manque de temps disponible pour trouver l'info, la confiance que l'on accorde aisément à quelque chose qui nous parle ou dont on est intimement convaincu...). Il faut vérifier qu'il n'y ait pas de contre-indication, d'interaction comme avec toute autre prescription. Pas de risque non justifié, il faut que ça apporte vraiment quelque chose. Mesurer le bénéfice, et</p>

comparer le risque par rapport aux autres prescriptions possibles. Expliquer au malade le cadre dans lequel on prescrit, et le noter dans dossier et continuer à se former.

P13 : lire beaucoup, ne pas rester sur ses acquis, constamment se remettre à jour...

Fin des entretiens.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Amar E., Pereira C. Les prescriptions des médecins généralistes et leurs déterminants. Etude DREES. Etudes et Résultats N° 440. Novembre 2005.
2. Enquête CNAMTS. Février 2005. Les européens, le médicament et le rapport à l'ordonnance.
3. Geffroy-Plasqui M. La prescription hors autorisation de mise sur le marché en médecine générale. Exercer 2012 ; 100 : 44-5
4. Gorny P. L'aventure de la médecine.
5. Motte-Florac E. Pouvoir de la tradition et nécessaires innovations. L'évolution des pharmacopées à travers l'exemple de la cantharide.
6. L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique. Ph. Urfalino. La Revue française des Affaires Sociales, numéro 4 Octobre-décembre 2001.
7. Bras JL. L'information des médecins généralistes sur le médicament. Rapport N° RM 2007-136P. IGAS Septembre 2007.
8. Rapport d'information de l'Assemblée Nationale N°848, 2008. Catherine Lemorton. (Et son Annexe 6 : Communication de la Cour des Comptes concernant la consommation et la prescription des médicaments.
9. Dérogations à l'AMM « classique » : accès plus rapide au marché, au détriment de l'évaluation des médicaments. La Revue Prescrire. Septembre 2008.
10. Turner S. et al. Use of off-label and unlicensed drugs in pediatric intensive care unit. Lancet 1996 ; 3 : 137-44
11. Cohen PJ. Off-label use of prescription drugs : legal, clinical and policy considerations. Eur J Anaesthesiol 1997 ; 14 : 157-8
12. Debrix I. et al. Evaluation du bon usage des anticancéreux : les limites des indications AMM. Bull Canc 2004 ; 5 : 437-43

13. McIntyre J. et al. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. Arch Dis Child 2000 ; 83 : 498-501
14. Radley D. Off label prescription among office-based physicians. Arch Intern Med 2006 ; 166 : 1021-6
15. Picard D. et al. Evaluations des prescriptions hors AMM en Dermatologie. Ann Dermatol Venerreol 2003 ; 130 : 507-10
16. Chalumeau M. et al. Off-label and unlicensed drug use among french office based pediatricians. Arc Dis Child 2000 ; 83 : 502-5
17. Marie I. et al. Adéquation aux recommandations des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons dans un service de médecine interne. Rev Med Int 2007 ; 28 : 86-93
18. Levy-Neumand O et al. Proton pump inhibitors in general medicine. Comparison of routine practices with marketing authorization. Gastroenterol clin et biol 2007 ; 31 : 78-83
19. Szeinbach SL et al. Identification of allergic disease among users of antihistamines. J Manag Care Pharm. 2004 ; 10 : 234-8
20. Carré –Auger E. et al. Les prescriptions hors AMM : revue de la littérature. Journal de Pharmacie Clinique 1998 ; 17 : 187-94
21. Caulin Ch. Que sont les “indications” devenues ? Editorial. Médecine Mai 2009 :196-97.
22. Controverse sur « la prescription dans le cadre des AMM » par les Pr Jean-François Bergmann et Pr Simon Weber. La lettre du cardiologue n°371. Janvier 2004
23. Revuz J. Editorial. Les prescriptions hors AMM. De la créativité à la rigueur. Ann Dermatol Venereol 2004 ; 131 : 761-3
24. Bibliomed. Médicaments « nouveaux » : prescrire ou pas ? Numéro 477 du 4 octobre 2007.
25. L'année 2002 du médicament. La Revue Prescrire 2003 ; 23 : 142

26. L'AMM : une référence méconnue mais nécessaire La Revue Prescrire
Octobre 1982 Tome 2 n°18
27. Raineri F, Arnould M ; Qualité de prescription médicamenteuse et groupe de pairs en médecine générale. DRMG, Aout 2007
28. Randall T. FDA scrutinizes "off-label" promotions. JAMA 1991 ; 266 : 11
29. Caamaño F. et al. Condicionantes de la prescripción en atención primaria. Atención primaria. 2001, enero, vol 27, n°1, pp 43- 48
30. Feron JM et al. Prescription d'ATB en médecine générale en Belgique et en France : entre déterminants collectifs et responsabilité individuelle. Pathologie Biologie 2009 Volume 578 issue 1 : 61-64.
31. Maine de Biran, Influence de l'habitude sur la faculté de penser, 1799.
32. Rosman S. Les pratiques de prescription des médecins généralistes. Une étude sociologique comparative entre la France et les Pays Bas. In. Singuliers Généralistes Sociologie de la médecine générale. Bloy G. Presses EHESP 2010.
33. Rédaction Prescrire. Les trois strates. Rev Presc 2008 ; 28 : 609
34. Avorn J et al. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. The American Journal of Medicine. Volume 73, Issue 1 ; 1982 : 4-8
35. Chew LD et al. A physician survey of the effect of drug sample availability on physicians' behavior. Journal of General Internal Medicine. 2000 ; 15 (7) : 478-83
36. Boissel JP., Gallois P. Fixer les objectifs thérapeutiques pour optimiser la démarche de prescription. Médecine. Février 2009
37. Boissel JP. Une nouvelle approche de la décision en santé. Médecine. Mars 2010
38. Masquelier Ph. Des recommandations professionnelles peu recommandables. Formindep. Mars 2009

39. Detienne M. et Vernant JP. Les ruses de l'intelligence. La mètis des grecs. Editions Flammarion, 1974. pp 293-301
40. L'incertitude en médecine générale : sources, formes et accommodements possibles. Géraldine Bloy. Sciences sociales et santé, Vol. 26, N°1, Mars 2008.
41. Faillibilité et incertitude en médecine : quelques réflexions philosophiques. Elodie Giroux. Lyon 1.
42. Le Fur P. Le temps de travail des médecins généralistes. Une synthèse des données disponibles. IRDES. Juillet 2009. N°144.
43. Conseil Départemental Ordre des Médecins 76. La santé au travail des médecins libéraux.
44. Prosser H et al. New drug uptake: qualitative comparison of high and low prescribing GP's attitudes and approach. Fam Pract. 2003 Oct ; 20 (5) : 583-91
45. Saint-Hardouin G et al. Evaluation de la pression des parents sur les médecins pour la prescription des ATB dans les infections ORL de l'enfant en ville. Médecine et maladies infectieuses. 1997 Vol. 27, N°4 : 329-484
46. Macfarlane J et al. Influence of patients' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice. BMJ 1997 ; 315 : 1211-14
47. Britten N et al. The influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' prescription on doctors' perceptions and the decision to prescribe. BMJ 1997 ; 315 : 1506-10
48. Delga C et al. Pression de prescription : étude pilote de Médecine Générale. Thérapie, Volume 58, Numéro 6, 2003 : 513-17
49. Little P. et al. Importance of patient pressure and perceived pressure and perceived medical need for investigations, referral and prescribing in primary care. BMJ 2004 ; 328 : 444-6
50. Collectif. Attentes du patient et prescription médicale. Bibliomed 1998 : 92
51. Stevenson FA et al. GPs' perceptions of patient influence on prescribing. Fam Pract 1999 ; 16 : 255-61

52. Mansfield PR et al. Direct to consumer advertising. *BMJ* 2005 ; 330 : 5-6
53. Steinman MA et al. Narrative review : the promotion of gabapentine : an analysis of internal industry documents. *Annals of Internal Medicine* 2006, 145;4 : 284-94
54. Mintzes B et al. How does direct to consumer advertising affect (DTCA) prescribing? A survey in primary care environments with and without legal DTCA. *Canadian Medical Association Journal* 2003 ; 169 (5)
55. Collectif. Prescription : influence de l'industrie sur les attentes des patients. *Bibliomed* 2006 : 414
56. Zarafian E. la prescription de médicaments psychotropes : usages, mésusages, abus. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 1998 ; 182 : 1439-47
57. Colloque "Surmédicalisation, surdiagnostics, surtraitements". Causes et sources de surmédicalisation. Le 24/06/2012 publié sur le site de la faculté de Bobigny !
58. Site Vidal.fr. Mars 2013.
59. Croste E et al. Médecine Générale et internet : association difficile ? Une enquête auprès de 300 médecins généralistes aquitains. *Médecine* 2006 ; 2 (8) 372-7
60. <http://videos.senat.fr/video/videos/2011/video8035.html>
61. Gonod-Boissin F. Technologies de l'information et de la communication et pratiques informationnelles des MG : quelles données en France ? *Pédagogie Médicale* 2005 ; 6 : 169-177
62. Dominique Dupagne. Internet et Médecine : d'inévitables rapports de proximité ? *Médecine* 2007 ; 8 : 374-7
63. Baromètre santé : 94% des généralistes utilisent Google pour s'informer. www.egora.fr (Avril 2103).

64. Prosser H. Influences on GPs' decision to prescribe new drugs the importance of who says what. *Fam Practice* 2003 ; 20 : 61-68
65. Vega A. Les surprescriptions de médicaments en France : le vrai méchant loup de l'industrie pharmaceutique. Décembre 2011. Publié sur le site du Formindep.
66. Conflits d'intérêt en médecine : la loi n'est pas respectée. 2009. Disponible sur www.influence974.com
67. Chevrier-Fatome C. Le système de santé en Angleterre : actions concernant la qualité des soins et la régulation des dépenses en ambulatoire. Rapport N° 2002-105. IGAS Juin 2002.
68. Chailleu A. <http://www.formindep.org/L-EMA-ou-le-Royaume-des-Bisounours.html>. Mars 2011.
69. Dupagne D. Fiabilité de sources d'informations médicales. *Atoute.org*. Mai 2009.
70. Curley SP et al. Physicians' use of medical knowledge resources : preliminary theoretical framework and findings. *Med Decis Makin* 1990 ; 10 (4) : 231-41
71. Kjaergard L. Association between competing interests and authors 'conclusions : epidemiological study of randomized clinical trials published in the BMJ. *BMJ* 2002 ; 325 (7358) : 249
72. Jones MI et al; Proton pump inhibitors : a study of GP's orecribing. *Fam Pract.* 2001 ; 18 : 333-338
73. ANAES. Efficacité des méthodes de mise en œuvre des recommandations médicales. Janvier 2000
74. Doumit G et al. Local opinion leaders : effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007, n° 1
75. Prosser H., Walley T. Understanding why GPs see pharmaceutical representatives : a qualitative interview study. *Br J Gen Pract* 2003 Apr ; 53 (489) : 305-11

76. Gourdouze C. La visite médicale en médecine générale : de la théorie à la pratique. Th. D. n°95 PA05W013, Paris-V-Paris-Ouest, 1995. Résumé dans « les informations fournies par les visiteurs médicaux ne sont pas fiables ». *Prescrire* 1996 ; 16 : 792-5.
77. Auvray L., Hensgen F., Sermet C. La diffusion de l'innovation pharmaceutique en médecine libérale : revue de la littérature et premiers résultats français. *Questions d'économie de la santé IRDES* n°73. Novembre 2003.
78. Etude de la société IPSOS Santé. L'information sur le médicament. 2007.
79. Prescription hors AMM. Qui est hors la loi et même hors la science médicale ? Alain Braillon.
80. Miller R. Prescribing habits of physicians : a review of studies on prescribing of drug. *Drug intelligence and Clinical Pharmacy* 1974 ; 8 : 81-91

Résumé :

Les prescriptions hors AMM en Médecine Générale sont évaluées à 20%. Elles sont définies par l'utilisation d'un médicament en dehors de l'indication, de la durée, ou de la posologie prévues. Cette fréquence pose des questions tant scientifiques, que réglementaires et éthiques. Nous nous sommes attachés à recueillir les opinions des prescripteurs et à en dégager les contraintes et les ressorts.

13 médecins généralistes exerçant en libéral ont été interrogés dans le cadre d'un travail qualitatif.

La perception de l'AMM comme un dispositif sécurisant est largement partagée, mais il lui est reproché son aspect restrictif. Est pointé le rôle des laboratoires pharmaceutiques et celui des autorités sanitaires, vis-à-vis desquels un sentiment grandissant de défiance se dégage.

La prescription hors AMM est parfois scientifiquement défendable et les médecins interrogés en ont conscience. Ils la qualifient parfois de détournement mais une jurisprudence et la loi du 29 décembre 2012 en précisent les conditions.

Les justifications avancées par les médecins vont des habitudes aux influences nombreuses et précoces, en passant par l'espoir de bien faire, l'anticipation sur les études, la croyance en la pharmacologie. Certaines confusions ou méconnaissances sous-tendent cette pratique. L'incertitude, les conditions d'exercice, l'influence des patients et des demandes nouvelles y participent aussi.

Certains libellés d'AMM manquent de clarté et les praticiens les adaptent au quotidien.

Le doute croissant sur la qualité des études scientifiques et sur l'information délivrée par les firmes pharmaceutiques, alimenté par les scandales sanitaires récents, pose, pour certains des médecins interrogés, la question de la fiabilité de l'AMM.

Mots clefs : prescription hors AMM, sécurité, influences, information médicale, empirisme