

N° attribué par la bibliothèque :.....

Université Paris 13
UFR Santé, Médecine, Biologie Humaine
Ecole Doctorale Galilée

THÈSE

présentée par

Maia IORDATII

pour obtenir le grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITE

Spécialité : Informatique Médicale

Modélisation et Visualisation de l'Innovation Pharmaceutique

Soutenue publiquement le 26 avril 2013 devant le jury composé de :

Rapporteurs :	Marie-Christine JAULENT	Directrice de Recherches, INSERM U 872
	Régis BEUSCART	Professeur, Université Lille 2 Praticien Hospitalier, CHRU de Lille
Examineurs :	Philippe CASASSUS	Professeur, Université Paris 13 Praticien hospitalier Hôpitaux Universitaires de Seine St Denis
	Gérard SIMON	Consultant, ancien directeur scientifique de la Société RESIP
Directeur de thèse :	Alain VENOT	Professeur, Université Paris 13 Praticien hospitalier, Hôpitaux Universitaires de Seine St Denis
Co-encadrante :	Catherine DUCLOS	Maître de conférences, Université Paris 13 Praticien hospitalier, Hôpitaux Universitaires de Seine St Denis

Remerciements

Tout d'abord je voudrais exprimer ma gratitude à mon directeur de thèse le Pr Alain Venot (Directeur du LIM&BIO) pour la qualité de son encadrement. Je lui suis reconnaissante aussi pour la relecture minutieuse de mes écritures.

Je remercie Madame Catherine Duclos (MCU-PH au LIM&BIO) qui a co-encadré ce travail de thèse. J'ai su apprécier ses idées originales et sa rigueur.

Je remercie Marie-Christine Jaulent (Directrice de recherche à l'Inserm) et le Pr Régis Beuscart (Université de Lille 2) d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail. De même, je remercie le Pr Philippe Casassus (Université Paris 13) et Monsieur Gérard Simon de participer à mon jury en tant qu'examineur.

Je remercie Jean-Baptiste Lamy (MCF au LIM&BIO) pour ses idées et le temps qu'il a consacré à suivre une partie de ce travail.

Je remercie les médecins qui ont bien voulu évaluer le prototype issu de mon travail.

De même, je voudrais remercier tous les membres du Laboratoire d'Informatique Médicale et BIOinformatique (Lim&Bio) de l'Université Paris Nord pour leur accueil chaleureux.

J'adresse des remerciements particuliers à Bernard Virginie qui a su trouvé des solutions à tous les problèmes techniques, aux doctorants du laboratoire avec qui j'ai partagé le même bureau, Amandine Perinet et Mobin Yasini ainsi qu'à Rosy Tsopra.

Je suis reconnaissante à mes amis pour leur soutien durant mes études : Nistor Grozavu, Nicoleta Rogovschi, Ghenadie Gorincioi ...

Je remercie énormément mon père Anatolie, ma mère Elena et ma sœur Inga. Sans leur aide et soutien je n'aurais pas pu réaliser cette thèse.

Maia IORDATII
Université Paris 13
Avril 2013

A ma famille

Résumé

De nombreuses innovations pharmaceutiques sont mises sur le marché chaque année. Les sources d'information sur les médicaments sont nombreuses. Le médecin a besoin de déterminer rapidement et facilement quel nouveau médicament peut être utilisé dans sa pratique. Les principaux items d'information, qui permettent de décrire la nature et l'impact potentiel du nouveau médicament, doivent être identifiés, correctement regroupés et visualisés.

Notre thèse a pour objectif : 1) identifier de manière exhaustive les différentes sources d'information disponibles sur le médicament tout au long de sa mise au point préclinique et clinique ; 2) identifier tous les éléments nécessaires au médecin pour juger de l'intérêt présenté pour lui par un nouveau produit pharmaceutique; 3) créer et évaluer une présentation ergonomique de ces éléments, en développant un prototype destiné à faciliter la consultation de ces éléments.

Nous nous sommes positionnés au moment de la mise sur le marché. A partir des sources disponibles dans la période de mise sur le marché en France, notamment les Résumés de Caractéristiques Produit (RCP) et les rapports de la Commission de Transparence, nous avons construit le modèle conceptuel qui regroupe les principales caractéristiques du nouveau médicament en le positionnant par rapport à l'arsenal thérapeutique. Puis, nous avons créé un outil logiciel qui génère automatiquement une interface homogène à partir des données introduites sur le nouveau médicament. Cet outil doit aider le médecin à comparer un nouveau médicament au moment de sa mise sur le marché à ceux qui sont déjà prescrits pour la même indication. L'utilisation de cet outil doit lui permettre de se faire rapidement une opinion sur un nouveau produit et de décider si celui-ci représente une innovation qu'il doit prendre en compte dans sa pratique.

Cet outil pourrait être utilisé par des agences nationales et internationales, les départements de formation continue des médecins, des éditeurs des logiciels médicaux pour faciliter le travail du médecin dans son processus de veille. Les compagnies pharmaceutiques pourraient utiliser notre modèle pour présenter leurs nouveaux médicaments de manière objective.

Mots-clefs : Veille scientifique, outil de veille, médicament, innovation pharmaceutique, sources d'information, extraction de l'information, modélisation de connaissances, visualisation d'information, évaluation du médicament.

Abstract

Many pharmaceutical innovations are launched onto the market each year. The sources of drug information are numerous. The physician needs to be able to determine quickly and easily whether the new manufactured product is potentially useful for his practice. The main items of information that describe the nature and potential impact of the new drug must be identified, properly grouped and displayed.

Our thesis aims: 1) to identify exhaustively the various sources of information available on the drug throughout its preclinical and clinical development, 2) to identify all the elements necessary for the physician to judge interest presented to him by a new pharmaceutical product, 3) to create and evaluate ergonomic presentation of these elements, developing a prototype to facilitate the consultation of the new drug information.

We have positioned ourselves at the time of placing on the market of the drug. Basing on sources available at the time of the placing on the market in France, notably Summary of Product Characteristics (SPC) and the reports of the Transparency Committee of the French Health Authority, we have built a conceptual model that regroups the main features of the new drug positioning it with respect to therapeutical arsenal. Then, we have created a software tool that generates automatically a homogeneous interface from the introduced data about the new drug. This tool must help the physician to compare a new drug at the time placing it on the market with those already prescribed for the same indication. The use of this software tool should allow him to get a quick opinion on a new product and to decide if it is an innovation that should be taken into account in his practice.

This tool could be used by the national and international drug regulation agencies, editors of drug databases and medical software to facilitate the work of the physician in the watch (monitoring) process. Pharmaceutical companies could use our model to show objectively their new drugs.

Keywords: Scientific monitoring, monitoring tool, medicine, pharmaceutical innovation, information sources, information retrieval, knowledge modeling, information visualization, drug evaluation.

Table des matières

1	INTRODUCTION	15
1.1.	PROBLEMATIQUE.....	15
1.2.	PLAN DE LA THÈSE.....	20
2	ETAT DE L'ART	21
2.1	INTRODUCTION	21
2.2	LE PROCESSUS DE VEILLE	22
2.2.1	Définition de la veille.....	22
2.2.1.1	<i>Veille documentaire</i>	22
2.2.1.2	<i>Veille informationnelle</i>	22
2.2.1.3	<i>Etapas de veille</i>	22
2.2.2	Les typologies de veille	23
2.2.2.1	<i>Typologie selon l'environnement surveillé</i>	23
2.2.2.2	<i>Typologie selon les temps de la veille</i>	24
2.2.3	Les outils de veille	25
2.2.3.1	<i>Moteurs de recherche</i>	26
2.2.3.2	<i>Portail</i>	27
2.2.3.3	<i>Flux RSS</i>	28
2.2.3.4	<i>Newsletter</i>	29
2.2.3.5	<i>Alertes</i>	29
2.2.4	Conclusions sur le processus de veille.....	30
2.3	LES SOURCES D'INFORMATION DISPONIBLES SUR LE MEDICAMENT	30
2.3.1	Les sources disponibles avant l'Autorisation de Mise sur le Marché.....	31
2.3.1.1	<i>Les banques sur essais cliniques</i>	31

2.3.1.2	<i>Les articles sur les essais terminés</i>	33
2.3.2	Les sources disponibles au moment de la commercialisation du médicament.....	34
2.3.2.1	<i>Les informations fournies par les bases de médicament et les autorités sanitaires pour la prescription au moment de la commercialisation</i>	34
2.3.2.2	<i>Le Résumé des Caractéristiques du Produit</i>	36
2.3.2.3	<i>Les résultats des essais cliniques</i>	36
2.3.2.4	<i>Les rapports d'évaluation</i>	37
2.3.3	Les sources disponibles après la commercialisation du médicament	40
2.3.3.1	<i>La revue Prescrire</i>	40
2.3.3.2	<i>Les méta-analyses</i>	40
2.3.3.3	<i>L'information de pharmacovigilance</i>	41
2.3.3.4	<i>Les guides de bonnes pratiques cliniques (GBP)</i>	42
2.3.3.5	<i>Vidal Recos</i>	45
2.3.3.6	<i>Guide pratique des médicaments de Philippe Dorosz</i>	46
2.3.4	Conclusions sur les sources d'information disponibles sur le médicament.	47
2.4	L'APPRECIATION DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE.....	48
2.4.1	La définition de l'innovation pharmaceutique	48
2.4.2	La description de l'innovation pharmaceutique dans les différents pays	49
2.4.2.1	<i>France</i>	49
2.4.2.2	<i>Etats-Unis</i>	50
2.4.2.3	<i>Royaume-Uni</i>	50
2.4.2.4	<i>Autriche</i>	51
2.4.2.5	<i>Belgique</i>	52
2.4.2.6	<i>Canada</i>	52
2.4.3	La quantification de l'innovation pharmaceutique	53
2.4.4	Conclusions sur l'appréciation de l'innovation pharmaceutique.....	60
2.5	LES FACTEURS QUI INFLUENCENT LA PRESCRIPTION DU NOUVEAU MEDICAMENT PAR LE MEDECIN.....	60
2.5.1	Les caractéristiques individuelles	60
2.5.2	Les facteurs externes.....	62
2.5.3	Les facteurs pharmacologiques et biomédicaux	63

2.5.4 Synthèse et conclusions sur les facteurs qui influencent la prescription du nouveau médicament par le médecin.....	64
2.6 LES MOYENS GRAPHIQUES UTILISES POUR DELIVRER LES CONNAISSANCES MEDICALES	65
2.6.1 Les moyens utilisés par la revue Prescrire.....	65
2.6.2 Les icônes dans la délivrance des connaissances auprès du médecin.....	67
2.6.2.1 <i>Le langage iconique VCM.....</i>	<i>67</i>
2.6.2.2 <i>Les icônes dans les systèmes de renseignements médicaux d'urgence.....</i>	<i>69</i>
2.6.3 Les bases de médicament.....	70
2.6.4 Conclusions sur les moyens graphiques utilisés pour délivrer les connaissances auprès du professionnel de santé.....	73
2.7 CONCLUSIONS.....	74
3 CONSTRUCTION DE CARTES CONCEPTUELLES POUR UNE DESCRIPTION PRECISE ET OBJECTIVE DES INNOVATIONS PHARMACEUTIQUES.....	77
3.1 INTRODUCTION ET OBJECTIFS	77
3.2 METHODES.....	79
3.2.1 Démarche générale.....	79
3.2.2 Choix des médicaments utilisés dans la construction du modèle	79
3.2.3 Conception du modèle de l'innovation pharmaceutique	83
3.2.4 Analyse de la complétude du modèle	84
3.3 RESULTATS	85
3.3.1 Trois axes pour la description de l'innovation pharmaceutique	85
3.3.2 Modélisation du contexte médical d'utilisation du nouveau produit pharmaceutique	85
3.3.3 Modélisation de la nature de l'innovation du produit pharmaceutique	90
3.3.4 Modélisation de l'impact du médicament.....	94
3.3.4.1 <i>Impact en termes d'efficacité</i>	<i>94</i>
3.3.4.2 <i>Impact en termes de sécurité.....</i>	<i>94</i>
3.3.4.3 <i>Impact en termes de facilité d'utilisation.....</i>	<i>98</i>
3.3.5 Analyse de la complétude du modèle	100

3.4 DISCUSSION ET CONCLUSION	100
4 PROPOSITION DE MODALITES MULTINIVEAUX DE VISUALISATION DES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES D'UN NOUVEAU MEDICAMENT ET EVALUATION QUALITATIVE D'UN PROTOTYPE... 103	
4.1 INTRODUCTION ET OBJECTIFS	103
4.2 METHODES.....	105
4.2.1 Démarche générale.....	105
4.2.2 Choix de modalités graphiques de représentation des informations.....	106
4.2.3 Modalités d'interaction de l'utilisateur avec les interfaces.....	106
4.2.4 Identification des corpus d'information relative au médicament dans les sources utilisées	107
4.2.5 Modèle de données pour la génération de l'interface	108
4.2.6 Méthodes retenues pour l'implémentation du système.....	108
4.2.7 Méthode d'évaluation	109
4.2.7.1 Approche générale	109
4.2.7.2 Choix des médicaments	110
4.2.7.3 Protocole d'évaluation.....	111
4.3 RESULTATS	113
4.3.1 Formalisation de l'innovation pharmaceutique pour la génération de l'interface	113
4.3.2 Réalisation graphique.....	115
4.3.3 Evaluation de notre outil de visualisation des innovations pharmaceutiques.....	128
4.4 DISCUSSION ET CONCLUSION.....	134
5 DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSIONS	137
BIBLIOGRAPHIE.....	141
ANNEXE A.....	150
ANNEXE B	151

Table des figures

2.1	Représentation des principaux outils de veille d'après [Balmisse et al, 2008].....	26
2.2	La représentation des principales sources d'informations disponibles sur le médicament dans l'ordre de leur parution.....	31
2.3	Élaboration d'une recommandation de bonne pratique selon la méthode «Recommandations pour la pratique clinique» (RPC) d'après [HAS, 2010].....	44
2.4	Arbre décisionnel de prise en charge de poussée de Sclérose en plaques issu de Vidal Recos.....	46
2.5	L'algorithme proposé par [Motola et al, 2005].....	54
2.6	La structure arborescente de l'algorithme d'évaluation de l'innovation d'après [Caprino et al, 2006].....	55
2.7	La structure de l'algorithme IAA-efficacy : les deux premiers niveaux d'après [Caprino et al, 2006].....	56
2.8	Le développement final de la structure du IAA-efficacy : le troisième niveau d'après [Caprino et al, 2006].....	58
2.9	Le développement final de la structure du IAA : la structure du IAA-effectiveness d'après [Caprino et al, 2006].....	59
2.10	Cotation Prescrire des nouvelles substances et nouvelles indications (Copie d'écran de http://www.prescrire.org).....	66
2.11	Copie d'écran du didacticiel VCM décrivant les pathologies complexes, notamment la douleur.....	67
2.12	Copie d'écran du didacticiel VCM décrivant les pathologies complexes, notamment l'inflammation.....	68
2.13	Copie d'écran du didacticiel VCM représentant le bonhomme anatomique.....	68
2.14	Copie d'écran du didacticiel VCM représentant les effets indésirables d'un médicament.....	69
2.15	Copie d'écran de l'interface finale pour le système médical d'urgence d'après [Salman et al, 2012].....	70

2.16	Exemple de présentation de l'information sur Atenolol (Copie d'écran à partir de http://www.multum.com/atenolol.htm).....	70
2.17	Présentation de quelques classes pharmacologique dans STABILIS.....	72
2.18	Récapitulatif sur la stabilité dans différents contenants (d'après http://www.stabilis.org).....	72
2.19	Récapitulatif des incompatibilités (d'après http://www.stabilis.org).....	73
2.20	Récapitulatif des voies d'administration (d'après http://www.stabilis.org).....	73
3.1	Illustration du contexte médical d'utilisation d'un nouveau produit pharmaceutique.....	87
3.2	Illustration du contexte médical d'utilisation d'Efient® (chlorhydrate de prasugrel 10 mg, comprimé pelliculé) pour la prévention des événements athérothrombotiques.....	89
3.3	Les différents aspects possibles de la nouveauté pour un nouveau produit pharmaceutique.....	91
3.4	Les aspects de nouveauté pour Efient® (chlorhydrate de prasugrel) 10 mg, comprimé pelliculé.....	93
3.5	L'impact du nouveau produit pharmaceutique par rapport au comparateur.....	96
3.6	L'impact d'Efient® (chlorhydrate de prasugrel) 10 mg, comprimé pelliculé par rapport au Plavix® (clopidogrel 75 mg, comprimé).....	99
4.1	La représentation des étapes de développement du prototype.....	108
4.2	Modélisation selon le formalisme UML d'une innovation pharmaceutique pour la génération de l'interface.....	114
4.3	La vue d'ensembles des caractéristiques possibles d'un nouveau produit.....	115
4.4	Le niveau le plus synthétique de l'interface pour le médicament Efient® (copie d'écran).....	116
4.5	La représentation de la nouveauté du médicament Efient® (copie d'écran).....	117
4.6	L'ensemble des médicaments qui sont prescrits dans la même indication avec Efient® (copie d'écran).....	118
4.7	Impact du nouveau médicament sur l'efficacité.....	119
4.8	Impact d'Efient® sur l'efficacité (copie d'écran).....	120
4.9	Les détails de la description de l'impact d'Efient® sur l'efficacité (copie d'écran).....	121

4.10	La représentation de l'impact du nouveau médicament sur la sécurité dans l'interface complète.....	121
4.11	Les valeurs possibles des caractéristiques de la sécurité : effets indésirables sévères, contre-indications, interactions médicamenteuses, risque de surdosage.....	122
4.12	Copie d'écran pour l'Impact d'Efient® sur la sécurité (Les EIS).....	123
4.13	Copie d'écran pour l'Impact d'Efient® sur la sécurité (la suite).....	124
4.14	Copie d'écran pour les détails sur l'impact d'Efient® sur la sécurité (EIS).....	125
4.15	Copie d'écran des détails sur les EIS.....	126
4.16	Copie d'écran pour les détails sur l'impact d'Efient® sur la sécurité (Contre-indications).....	126
4.17	Copie d'écran des détails sur les Contre-indications.....	127
4.18	Copie d'écran des détails sur les Effets Indésirables Sévères.....	127
4.19	Impact du nouveau médicament sur la facilité d'utilisation.....	128
4.20	Impact d'Efient® sur la facilité d'utilisation (copie d'écran).....	128

Liste des tableaux

2.1	La représentation de la nature de l'information contenue dans les sources sur le médicament.....	47
2.2	Les facteurs susceptibles d'influencer la prescription du nouveau médicament par le médecin.....	65
3.1	Les 40 médicaments utilisés pour la conception des cartes conceptuelles.....	82
3.2	Les 20 médicaments utilisés pour l'analyse de la complétude du modèle.....	83
3.3	La description du Contexte d'utilisation avec les sources d'information.....	88
3.4	La description des items de la Nouveauté avec les sources d'information.....	92
3.5	La description des items de l'Impact avec les sources d'information.....	97

CHAPITRE 1

Introduction

1.1. PROBLEMATIQUE

De nombreuses innovations pharmaceutiques sont mises sur le marché chaque année. Le médecin le plus souvent en est informé par les visiteurs médicaux qui sont les représentants commerciaux des laboratoires pharmaceutiques [McGettigan *et al*, 2001].

Les sources d'information qui vient de l'industrie pharmaceutique semblent avoir une grande influence sur la pratique de prescription des médecins généralistes [Høye *et al*, 2008]. D'après les études sur l'information des compagnies pharmaceutiques et la qualité de prescription réalisées par [Spurling *et al*, 2010], plus les médecins en soins primaires reçoivent les visiteurs médicaux (et utilisent principalement ces sources d'information issues de l'industrie pharmaceutique) plus ils prescrivent ces nouveaux médicaments ou nouvelles présentations. Mais ceci conduit à une baisse de la qualité de la prescription. L'information fournie par l'industrie est présélectionnée et généralement très positive sur les produits qu'ils proposent [Lexchin, 1997]. Les études réalisées par [Muijers *et al* 2005] ont démontré la corrélation négative entre la qualité de la prescription des médecins généralistes et la fréquence des visites des représentants de l'industrie pharmaceutique.

Les liens étroits entre l'industrie pharmaceutique et les médecins ont été analysés par [Henry, 2010] qui a mentionné qu'ils :

- « conduisent à la prescription inappropriée qui peut nuire aux patients;
- conduisent à l'utilisation de médicaments inutiles et coûteux avec des coûts qui tombent sur le système de santé et les patients ;
- peuvent conduire à l'élargissement des descriptions nosographiques des maladies (« disease-mongering ») ;

- diminuent le statut professionnel des médecins dans les yeux du public et des gouvernements, fait qui conduit à une diminution de la capacité à plaider en faveur de la santé des patients, du public et au nom de la profession. »

Ce phénomène a été retrouvé dans des pays de culture et niveau économique très différents. L'étude réalisée par [Oshikoya et al, 2011] au Nigeria, a montré que la plupart des médecins hospitaliers interrogés considèrent l'information fournie par les représentants commerciaux comme une source importante d'information sur le médicament qui augmente leur sensibilisation au nouveau médicament. La plupart des médecins ont affirmé que s'ils sont convaincus par les représentants des bénéfices du médicament, ils le prescrivent aux patients. Les résultats de l'étude réalisée par [Vancelik et al, 2007] en Turquie suggèrent que la majorité des médecins généralistes considère l'information fournie par les représentants des compagnies pharmaceutiques comme source primaire d'information concernant la prescription. Ainsi les médecins généralistes sont très influencés dans le processus prise de décision par les représentants commerciaux.

En Espagne pour limiter la prescription des médicaments par les médecins trop influencés par représentants commerciaux, [Caamaño et al, 2002] suggèrent de remplacer les formations réalisées à l'initiative de l'industrie pharmaceutique par un programme de formation fourni par le service de la santé.

En Thaïlande, en dehors des sources fournies par les représentants médicaux, les médecins utilisent l'information issue des conférences scientifiques et les journaux pour avoir de l'information non biaisée sur la sécurité et l'efficacité du médicament promu avant sa prescription [Layton et al, 2007].

En dehors de l'attitude « passive » que peut avoir le médecin sollicité par les visiteurs médicaux, il peut aussi y avoir des conduites plus actives où le médecin choisit d'aller chercher lui-même l'information sur le nouveau médicament. Les principales sources disponibles au moment de la mise sur le marché du médicament sont les monographies, les articles scientifiques et les rapports d'évaluation. Les monographies sont des sources bien connues et accessibles pour les médecins mais qui ne traitent pas de stratégie thérapeutique ; les rapports d'évaluation sont moins connus et les articles scientifiques doivent être identifiés et sont très longs à lire. Ces sources sont très compliquées et leur étude nécessite beaucoup de temps.

En France, le médecin peut aussi consulter une revue comme « Prescrire » qui publie des avis sur certains nouveaux médicaments ; l'information y est plus synthétique mais il ne s'agit pas d'une source officielle.

Pour se faire une opinion sur le médicament, le professionnel de santé peut être aidé par le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Cependant ces critères très synthétiques ne sont pas faciles à interpréter. Si le SMR prend en compte les aspects de la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué et des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée, l'ASMR désigne l'apport d'un nouveau traitement par rapport aux traitements déjà disponibles. Souvent on peut voir que les médicaments reçoivent un SMR « important », mais que les ASMR correspondant sont de niveau faible ou très faible car le médicament n'apporte aucune amélioration importante du service médical rendu par rapport aux autres thérapeutiques pharmaceutiques existantes (niveau V de l'ASMR). C'est le cas pour des nombreux médicaments qui ont récemment reçu le SMR « important » tels que : Effient® (prasugrel), Rebetol® (ribavirine), Pegasys® (peginterféron alfa-2a), Izilox® (moxifloxacine), Atripla® (efavirenz / emtricitabine / ténofovir disoproxil), Phosphosorb® (acétate de calcium), etc.

Une méthode de quantification de l'innovation médicamenteuse a été proposée en Italie par [Caprino et al, 2006]. Un algorithme avec plusieurs branches permet de calculer un score qui peut servir à apprécier l'innovation apportée par le nouveau produit et à le positionner par rapport à ceux déjà existant pour une même indication. Mais cette approche est subjective, car les pondérations pour chaque branche de l'arbre ont des valeurs définies subjectivement par les auteurs ce qui peut être contestable.

D'après [Florentinus et al, 2007] aux Pays Bas un moyen pour améliorer la qualité de la prescription des nouveaux médicaments réside dans une collaboration étroite entre les médecins généralistes et les pharmaciens. Les auteurs ont conclu que les réunions de vérification de la pharmacothérapie (pharmacotherapy audit meeting PTAM) peuvent être une voie efficace pour contrôler la prescription précoce des nouveaux médicaments dans la pratique générale. Pour que les PTAMs soit efficaces, il est très important que les généralistes et les pharmaciens établissent des objectifs communs sur l'optimisation de la pharmacothérapie. D'après les mêmes auteurs les pharmaciens doivent jouer un rôle actif dans l'organisation des PTAMs pour augmenter leur influence sur la prescription des médicaments.

En analysant les facteurs qui influencent la prescription des nouveaux médicaments, un grand nombre de tels facteurs sont mis en évidence, qui peuvent influencer la décision du médecin. Parmi les éléments qui ont influencé la prescription des médecins généralistes, notés par [Jacoby *et al*, 2003], on trouve : les traits de caractère du médecin, son expérience professionnelle, la littérature indépendante, les médecins hospitaliers, ainsi que les données sur l'efficacité, la sécurité et le coût du médicament.

[Prosser *et al*, 2003] a montré que dans l'adoption d'un nouveau médicament par le médecin, c'est l'industrie pharmaceutique qui joue le rôle le plus important, puis la littérature académique et professionnelle, les médias, le milieu professionnel (les médecins hospitaliers, les collègues, les réunions des médecins, etc.) et le patient.

D'après [Tamblyn *et al*, 2003] les jeunes spécialistes ont tendance à prescrire plus facilement les nouveaux médicaments. Le volume de pratique est associé aussi à une forte prescription parmi les généralistes.

L'analyse effectuée par [Garjón *et al*, 2012] a montré que les médecins sont influencés dans la prescription des nouveaux médicaments par la perception du degré d'innovation thérapeutique, un nouveau mécanisme d'action, les indications du médicament, la politique de santé, la catégorie du problème de santé (chronique ou aiguë), etc.

Les autorités de santé, dans certains pays, cherchent à responsabiliser financièrement les médecins en les faisant prendre conscience de l'impact de leurs prescriptions [Mason, 2008 et Chauhan *et al*, 2008].

D'après les études réalisées par [Lexchin, 2012] un produit très innovant aura une meilleure place. Mais la situation peut être plus compliquée. En effet les directives nationales de différents pays peuvent ne pas être identiques. Au sein d'un même pays des divergences peuvent exister. Ce fait est lié à plusieurs facteurs :

- Des interprétations différentes des résultats des essais cliniques qui sont présentés par les compagnies pharmaceutiques ;
- Des interprétations différentes des critères de jugement qui ont été utilisés dans les essais cliniques ;
- Des points de vue différents sur ce qui constitue un traitement plus commode ;
- Des différences dans l'existence d'alternatives thérapeutiques utilisables dans la même indication sur le marché national [Ahlqvist-Rastad *et al*, 2004].

Pour le médecin il est important de savoir ce qu'il y a d'innovant dans un nouveau produit pharmaceutique. [Aronson, 2008] a proposé une typologie des différents types d'innovation

pharmaceutique. Par exemple, une composante du médicament peut avoir une nouvelle structure chimique (innovation structurelle). Néanmoins, si cette composante ne possède pas un nouveau mécanisme d'action, qui constitue une innovation pharmacologique, le médicament ne peut pas être considéré comme innovant. Un médicament ne peut être considéré pharmacologiquement innovant que s'il est le premier dans sa classe pharmacothérapeutique. Par contre, les médicaments qui apparaissent ensuite dans la même classe peuvent être innovants grâce à d'autres aspects, par exemple innovants du point de vue pharmacocinétique. Mais il faut tenir compte du fait qu'une innovation pharmacologique n'est pas forcément responsable d'une meilleure efficacité ou sécurité.

Selon le même auteur un médicament peut manquer d'innovation pharmacologique, mais peut être innovant du point de vue clinique. Par exemple, une formulation d'insuline qui pourrait être utilisée par voie nasale pourrait être très innovante parce que plus efficace et moins désagréable à utiliser que par voie sous-cutanée.

[*Aronson, 2008*] a décrit les différentes formes de l'innovation qui seront décrites dans la section 2.4.1.

Aujourd'hui les innovations médicales ne sont plus perçues seulement en termes des connaissances de la biologie moléculaire, chimie, physiologie et médecine, mais aussi à travers des enjeux économiques, politiques et du marché [*Glover, 2007*]. Mais le plus important pour le médecin est de connaître l'impact que le nouveau médicament est susceptible d'avoir. Généralement l'impact du médicament est évalué en termes d'efficacité et de sécurité. Néanmoins, d'autres critères peuvent exister qui pourraient décrire plus complètement l'impact du produit et d'autres informations importantes à prendre en compte lors de la prescription.

Au total, la sortie d'un nouveau médicament sur le marché, doit conduire chaque médecin à voir s'il est concerné par cette innovation dans sa pratique. Cette appréciation est complexe et il apparaît nécessaire de concevoir et d'évaluer de nouveaux outils qui pourraient aider le praticien dans cette tâche. Mais jusqu'à présent nous n'avons pas eu connaissance de travaux réalisés dans le domaine de la description d'un nouveau médicament avec la spécification des items particuliers qui doivent être portés à la connaissance du médecin et la proposition de regroupement de ces items en différents axes facilitant leur compréhension.

Notre thèse a pour objectif global de concevoir et d'évaluer un tel outil. Plus spécifiquement notre démarche nous a conduits aux étapes suivantes

- Identifier d'abord de manière exhaustive les différentes sources d'information disponibles sur le médicament tout au long de sa mise au point préclinique et clinique
- Identifier tous les éléments nécessaires au médecin pour juger de l'intérêt présenté pour lui par un nouveau produit pharmaceutique;
- Créer et évaluer une présentation ergonomique de ces éléments, en développant un prototype destiné à faciliter la consultation de ces éléments

1.2. PLAN DE LA THÈSE

Nous présentons d'abord dans le chapitre 2 un état de l'art sur

- le processus de veille,
- les sources d'informations disponibles sur le médicament,
- les méthodes déjà développées de l'appréciation d'une l'innovation pharmaceutique,
- les facteurs qui influencent la prescription d'un nouveau médicament par le médecin,
- les moyens graphiques déjà développés et utilisés pour faciliter la délivrance de connaissances à un médecin.

Afin de pouvoir proposer un outil de veille sur l'innovation pharmaceutique, nous avons construit un modèle conceptuel présenté dans le chapitre 3 pour décrire avec précision et objectivité les principales caractéristiques des innovations pharmaceutiques.

Enfin dans le chapitre 4 nous présentons un prototype basé sur des modalités multi niveaux de visualisation des principales caractéristiques d'un nouveau médicament. Nous présentons également les résultats d'une évaluation qualitative de ce prototype, réalisée par des médecins de différentes catégories professionnelles.

Enfin nous discutons les principaux résultats obtenus et présentons les perspectives d'utilisation de ce travail

CHAPITRE 2

Etat de l'art

2.1 INTRODUCTION

Nous avons comme objectif le développement de méthodes et outils pour apporter au médecin des informations lisibles facilement et rapidement ne nécessitant que peu d'effort, relatives aux innovations pharmaceutiques. Nous nous situons donc dans le domaine de la veille sur les innovations pharmaceutiques.

Notre travail de recherche concerne trois grands sujets : le processus de veille, les sources d'information disponibles sur le médicament et la description de l'innovation pharmaceutique.

Dans ce chapitre nous allons considérer les différents aspects et outils de veille. Nous allons exposer les sources d'information disponibles sur le médicament en les regroupant selon le moment de leur apparition. Tout d'abord nous allons présenter les sources d'information disponibles avant la mise sur le marché du médicament, puis celles disponibles au moment de la mise sur le marché. Enfin, nous allons décrire les sources qui sont publiées un certain temps après la commercialisation du produit pharmaceutique.

De même nous allons analyser les définitions données à l'innovation pharmaceutique et nous allons présenter sa description dans les différents pays du monde.

Pour exploiter totalement le sujet nous allons aussi nous intéresser aux facteurs qui peuvent influencer la prescription du médecin et nous allons présenter les moyens graphiques qui sont actuellement utilisés pour délivrer les connaissances auprès des professionnels de santé.

2.2 LE PROCESSUS DE VEILLE

2.2.1 Définition de la veille

La veille a été définie par l'Association des Professionnels de l'information et de la documentation (ADBS) [<http://www.adbs.fr/>] comme dispositif organisé, intégré et finalisé de collecte, traitement, diffusion et exploitation de l'information qui vise à rendre une entreprise, une organisation, quelle qu'elle soit, capable de réagir, à moyen et long termes, face à des évolutions ou des menaces de son environnement, que celles-ci soient technologiques, concurrentielles, sociales, etc.

2.2.1.1 *Veille documentaire*

La veille documentaire est une activité de surveillance permanente des connaissances sur un domaine qui permet d'identifier les changements importants. La veille documentaire poursuit le repérage de ressources documentaires pertinentes et permet de maintenir un flux constant d'informations correspondant au domaine précis.

2.2.1.2 *Veille informationnelle*

La veille informationnelle est une activité organisée qui inclut l'ensemble des stratégies (collecte, sélection, analyse, étude, etc.) mises en place pour rester informé, en y consacrant le moins d'effort possible, dans le but de fournir à l'utilisateur l'information pertinente en continu.

2.2.1.3 *Etapas de veille*

La veille représente le processus de recherche et collecte d'informations. Elle permet de surveiller d'une manière efficace le domaine étudié. Elle permet une actualisation des connaissances dans des domaines précis.

Le processus de surveillance est composé de plusieurs étapes décrit dans [IAAT 2005]:

- Définition (ou la redéfinition) des finalités et des axes de surveillance ;

- Détermination des types d'information utiles ;
- Identification et sélection des sources d'information ;
- Collecte et sélection des informations ;
- Traitement/analyse des données collectées ;
- Synthèse et mise en perspective ;
- Communication des résultats de la veille ;
- Validation et réajustement.

Ces étapes cycliques sont liées au cycle de gestion de l'information.

2.2.2 Les typologies de veille

2.2.2.1 Typologie selon l'environnement surveillé

La veille représente le traitement de renseignements utiles à l'entreprise en vue de leur exploitation. Donc, elle permet de collecter, traiter, analyser et diffuser des informations stratégiques qui accordent à l'entreprise la possibilité d'anticiper les évolutions du marché.

Il existe différentes formes et dénomination de veilles selon l'objet ou l'objectif sur lequel porte l'activité de veille : la veille économique, réglementaire et veille technologique, etc. [IAAT 2005]. La veille stratégique est un concept plus large qui englobe plusieurs veilles.

La veille commerciale souvent entendue dans un sens très large et désigne alors l'activité de surveillance et d'analyse d'un marché pris dans son ensemble (offre, demande, distribution, etc.). [<http://www.definitions-marketing.com/>]

La veille marketing, est une démarche permanente de recherche et traitement d'informations relatives aux marchés de l'entreprise et pouvant être utilisées pour l'action marketing. Elle est le plus souvent centrée sur l'univers d'activité de l'entreprise, mais peut également s'exercer dans des domaines périphériques comme par exemple la surveillance des tendances, l'identification de nouvelles techniques marketing, etc. [<http://www.definitions-marketing.com/>]

La veille concurrentielle est un état ou dispositif de surveillance continue des actions et produits des concurrents actuels ou potentiels. La veille concurrentielle consiste généralement

à surveiller : l'actualité produits des concurrents (innovations, lancements, prix, etc.), les actions marketing et publicitaires des concurrents (prospectus, newsletter, campagnes publicitaires etc.), leurs pratiques commerciales, les événements de la concurrence, les données publiques relatives aux performances économiques et commerciales des concurrents, les informations remontant de la force de vente, etc. [<http://www.definitions-marketing.com/>]

La veille juridique représente l'analyse et suivi des nouvelles réglementations ainsi que celles qui sont en préparation [définition donnée par le dictionnaire environnement http://www.actu-environnement.com/ae/dictionnaire_environnement/]

La veille sociétale est une forme de veille qui s'applique plus particulièrement aux questions de société [<http://dictionnaire.sensagent.com/>], par exemple la détection des nouvelles tendances, ou l'évaluation de l'image d'une entreprise.

La veille technologique (ou veille industrielle, veille scientifique) consiste à surveiller l'évolution de l'environnement scientifique, technologique, technique et des innovations dans un secteur d'activité donné.

2.2.2.2 Typologie selon les temps de la veille

Selon la temporalité, il existe quatre types de veille [Miaux, 2010]:

- **La veille ponctuelle** ou « état de l'art » qui correspond à l'analyse de l'existant à un moment donné dans un contexte donné. Elle est proche du concept d'étude de marché.
- **La veille occasionnelle** est organisée sur des thèmes ciblés. Dans ce cas, l'entreprise a déjà pris conscience de ce qu'elle souhaite surveiller en permanence (ex : conférences sur l'évolution de la législation sur le brevet).
- **La veille périodique** représente la surveillance régulière de la cible selon les besoins et la périodicité des sources à surveiller (ex : la surveillance des médicaments retirés du marché).
- **La veille permanente** capte les signaux faibles dans l'ensemble de l'environnement (la surveillance permanente de l'apparition des nouveaux médicaments dans un domaine spécifique, par exemple dans le traitement du diabète de type 2).

2.2.3 Les outils de veille

Le processus de veille est très consommateur de temps. Les outils de veille peuvent être regroupés en trois grandes catégories selon le principe de fonctionnement : la collecte (moteurs de recherche, aspirateurs de sites), l'analyse (outils de classification automatique, extraction de connaissances) et la diffusion des informations (RSS, newsletters, outils de visualisation). Selon le type de la recherche de l'information il existe deux manières possibles :

- En mode « Pull » : l'utilisateur lui-même effectue la recherche de l'information ;
- En mode « Push » : l'information va à l'utilisateur d'une manière automatisée.

La veille en mode « **Pull** » s'effectue à partir :

- des revues spécialisées en lisant au départ les résumés des articles scientifiques ou en utilisant des logiciels documentaires ;
- des personnes ressources, qui peuvent être des documentalistes ou des personnes qui peuvent fournir les articles nécessaires ;
- des sites internet repérés pour leur intérêt pour obtenir les informations récentes. Cette méthode demande un travail rigoureux avec des dépenses importantes de temps.

La veille en mode « **Push** » permet de recevoir les informations recherchées d'une manière automatique selon les critères et les préférences établis antérieurement par l'utilisateur. Ce type de veille s'effectue principalement à partir des newsletters, agrégateurs de flux RSS, les alertes, aspirateurs de sites, etc. Cette méthode permet de gagner de temps. Mais si la recherche n'est pas bien ciblée, il existe le risque de recevoir trop d'information qui nécessitera des tris supplémentaires.

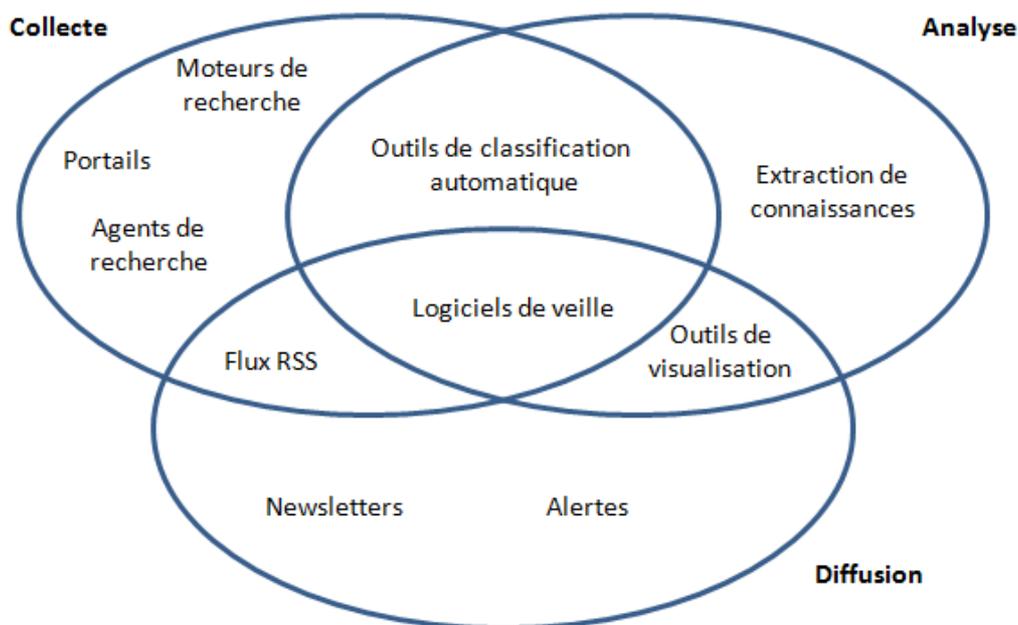


Figure 2.1 - Représentation des principaux outils de veille d'après [Balmisse et al, 2008].

La **Figure 2.1** regroupe les outils de veille d'après leur principe de fonctionnement.

2.2.3.1 Moteurs de recherche

Le moteur de recherche permet de retrouver les documents sur le web à partir des mots-clés. Les moteurs de recherche utilisent des robots qui fouillent le web en passant par chaque page au moyen des liens hypertextes entre elles. Une copie de toutes les pages visitées par le robot est enregistrée dans une grande base de données. L'indexation s'effectue en texte intégral. Tous les mots contenus dans toutes les pages référencées deviennent des indexes potentiels de recherche. Lorsque l'utilisateur effectue une recherche sur un moteur de recherche, celui-ci cherche les réponses dans sa base de données et pas dans tout le web. Les résultats sont affichés selon l'algorithme de classement propre à chaque moteur de recherche.

Les moteurs de recherche doivent régulièrement mettre à jour leur base de données, car après le passage de robot la page peut être actualisée. Dans ce cas, la réponse du moteur de recherche devienne obsolète. De même, si le site ne figure pas dans la base de données du moteur de recherche, il ne sera pas affiché dans le résultat.

2.2.3.2 Portail

Le portail est un site web de référence dans un domaine précis.

PubMed est un portail de recherche bibliographique Entrez du National Center for Biotechnology Information (NCBI) à la National Library of Medicine (NLM) des Etats-Unis. La NLM est la plus importante bibliothèque médicale dans le monde. Elle produit plus de 50 bases de données : Medline, Clinical Trials (essais cliniques), Entrez Gene (gènes), OMIM (Online Mendelian Inheritance of Man) pour les maladies génétiques, de même de nombreux sites web spécialisés à destination des patients (Medline Plus, Genetics Home Reference, etc.).

PubMed offre l'accès à l'interrogation de la base Medline (Medical Literature, Analysis, and Retrieval System Online), l'une des bases les plus importantes dans le domaine de la santé et des sciences de la vie.

PubMed répertorie les articles de 24649 périodiques biomédicaux du monde entier (en février 2012). Les nouvelles références sont indexées avec les Medical Subject Headings (MeSH) au moment de leur intégration à Medline.

Medline est la plus importante base de données bibliographique signalétique et analytique produite par la NLM accessible sur le web à partir des interfaces PubMed et NLM Gateway. Elle indexe 4600 périodiques en cours publiés aux Etats-Unis et dans le monde entier.

MeSH représente un thesaurus hiérarchisé. Les descripteurs sont classés sémantiquement du concept le plus large au concept le plus étroit, représentant un arbre. Le même terme peut se trouver dans plusieurs branches. La liste des descripteurs est mise à jour annuellement en fonction de l'évolution de la terminologie et des nouvelles acquisitions scientifiques [NCBI, 2002].

Le Portail Terminologique de Santé du CiSMeF (Catalogue et Index des Sites Médicaux Francophones) propose une traduction du thesaurus MeSH et une recherche en français dans ses descripteurs. CiSMeF utilise deux outils standards pour organiser l'information : le thesaurus MeSH (Medical Subject Headings) utilisé notamment pour la base de données bibliographique Medline et le format de métadonnées du Dublin Core. Chaque site indexé comprend une notice descriptive.

CISMeF recense exclusivement les ressources en français de toute provenance. Le nombre de sites et documents catalogués dans CISMeF dépasse les 43.000 ressources, avec 50 nouvelles ressources en moyenne par semaine. La méthodologie CISMeF comprend 3 étapes : recensement des ressources, filtrage et sélection, description et indexation. [<http://www.chu-rouen.fr/cismef/cismef.html>]

BibliMed – une alternative à PubMed.

BibliMed est une interface développée depuis 2010 par Boutin F. [<http://biblimed.fr>] reposant sur des techniques 2.0 et sémantiques. Elle cherche à favoriser des recherches de qualité de manière intuitive. BibliMed inclut les fonctionnalités suivantes :

- Aide à la formulation des requêtes en français ou en anglais ;
- Prise en compte des qualificatifs (pas uniquement des descripteurs MeSH) ;
- Gestion simplifiée de l'historique des recherches et de l'export
- Liens vers des contenus contextuels [*Boutin*].

BibliMed propose l'utilisation des qualificatifs en suggérant pour un qualificatif choisi tous les descripteurs associés. BibliMed offre aussi une fonctionnalité non proposée par PubMed permettant d'associer un qualificatif à une substance.

2.2.3.3 Flux RSS

Les flux RSS de «Really Simple Syndication» permet à l'utilisateur d'être informé sur les nouvelles informations d'un site sans la consultation du dernier. Le format RSS offre la possibilité de récupérer le contenu d'un site web, représenté d'une manière synthétique, dans un fichier XML. Ainsi le fichier RSS contient le titre de l'information, une description synthétique et un lien vers la page avec l'information détaillée.

Pour pouvoir utiliser les fils RSS, il faut posséder un « agrégateur RSS » ou « lecteur RSS » - un outil qui permet l'exploitation des fils RSS. Il existe différents types d'agrégateurs RSS, tel que des agrégateurs en ligne, sous forme des pages personnalisables, qui s'installent en local sur l'ordinateur, intégrés au navigateur ou au logiciel de messagerie.

Certains moteurs de recherche fournissent les résultats de leur recherche au format RSS. De même pour l'utilisateur il existe la possibilité de s'abonner au flux RSS pour être

averti dès que les mots-clés sont détectés par le moteur de recherche. Il existe aussi la possibilité d'utiliser des méta-outils qui permettent d'effectuer le suivi sur plusieurs moteurs.

Les principaux avantages des flux par rapport aux sites ont été formulés dans [Anderruthy, 2009]:

- Gain de temps important : les flux tiennent au courant l'utilisateur de l'évolution du site.
- Vue synthétique des articles publiés sur le site : les flux RSS permettent à l'utilisateur d'avoir une vue globale des sujets qui ont été publiés et sélectionner que les articles qui l'intéressent.
- Fonctions de tri et de filtre avancés : il est possible de construire des systèmes d'informations évolués et de gérer le contenu des flux RSS.
- Lecture transversale d'une même thématique : dans le cas où l'utilisateur est abonné à plusieurs flux, le même sujet peut apparaître plusieurs fois. Donc, l'utilisateur peut consulter plusieurs articles au même sujet pour voir plusieurs opinions.

2.2.3.4 Newsletter

La newsletter représente un mail diffusé régulièrement aux utilisateurs inscrits volontairement. Il est équivalent aux bulletins d'information sur internet. Cette lettre permet de recevoir par mail des informations sur les dossiers d'actualité d'un journal en ligne. Par exemple la revue BMC Medical Informatics & Decision Making envoie tous les jours les titres des articles qui viennent d'être acceptés avec le lien qui permet d'y accéder. De même la newsletter offre la possibilité de recevoir les actualités sur les banques de données. Par exemple Thériaque envoie tous les mois le bulletin d'information avec l'information actualisée sur les médicaments disponibles en France, les actualités réglementaires, les actualités de l'Agence nationale de sécurité du médicament et les titres des publications récentes des instituts de recherche. Donc, la fréquence de diffusion de la lettre d'information varie selon la nature de l'information et les sites.

2.2.3.5 Alertes

Les alertes représentent la répétition automatique d'une requête à chaque mise à jour d'une source d'information (base de données, catalogue, revue, moteur de recherche, etc.)

Le service d'alertes permet d'être averti par e-mail quand des documents publiés en ligne correspondent à un sujet indiqué par l'utilisateur. Donc, ce service permet de surveiller un domaine stratégique dans le cadre de ses activités professionnelles. Comme exemple peuvent servir deux services d'alertes de Google qui en 2004 ont fusionnés : les *Alertes Google Actualités* qui s'intéressent à la presse en ligne et les *Google Web Alertes* qui scrutent les sites du Web mondial.

2.2.4 Conclusions sur le processus de veille

Dans cette partie nous avons décrit le processus de veille et ses différents aspects. La veille scientifique représente un processus complexe qui est très consommateur de temps. Pour bien être à jour dans un certain domaine le médecin a besoin d'utiliser plusieurs outils adaptés à son besoin, qui ne lui sont pas forcément familiers. Il peut s'abonner aux lettres d'information des agences de médicament (par exemple de l'ANSM) ou de la base de données Thériaque pour recevoir chaque mois l'information actualisée sur les médicaments. Il peut aussi s'abonner au flux RSS d'un site particulier (ex : pubmed) ou de plusieurs sites à la fois. Dans le cas des alertes et flux RSS quand la recherche n'a pas été bien affinée il existe un risque de recevoir trop d'alertes pas forcément intéressantes pour le médecin. En plus, le médecin peut avoir des difficultés à utiliser certains outils.

2.3 LES SOURCES D'INFORMATION DISPONIBLES SUR LE MEDICAMENT

Les sources d'information disponibles sur le médicament couvrent toute la durée de vie du médicament dès sa conception jusqu'à sa mort. Elles sont hétérogènes selon leurs objectifs, contenu, forme et format.

Nous avons représenté dans la **Figure 2.2** les sources d'information disponibles sur le médicament selon leur parution : avant la mise sur le marché du médicament, au moment de la mise sur le marché et après.

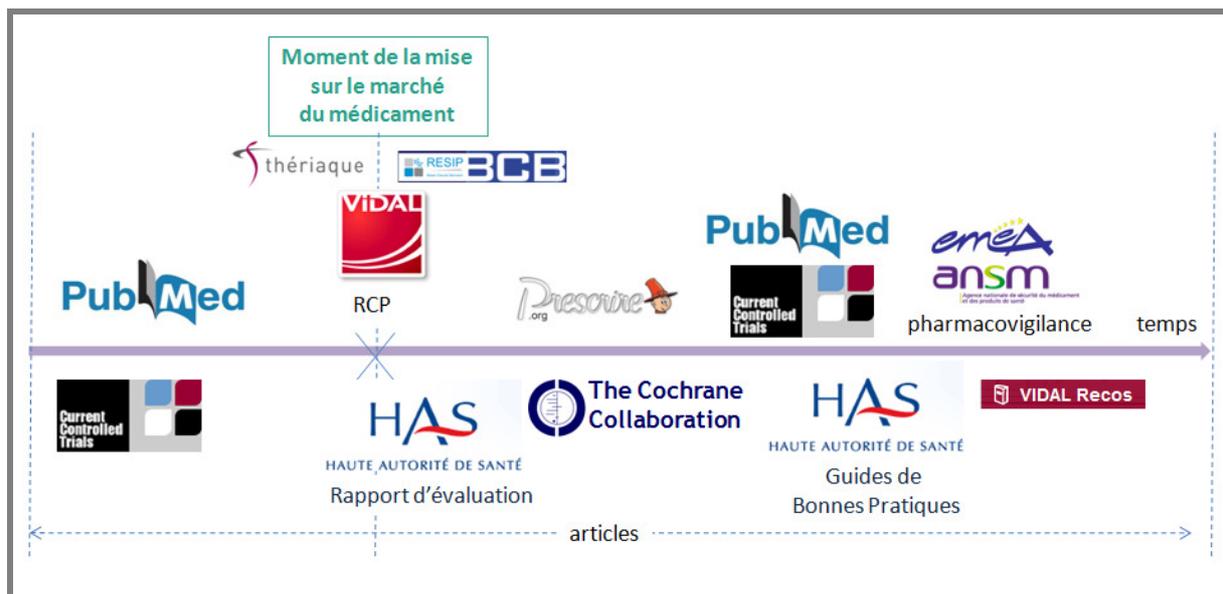


Figure 2.2 – La représentation des principales sources d'informations disponibles sur le médicament dans l'ordre de leur parution.

2.3.1 Les sources disponibles avant l'Autorisation de Mise sur le Marché

Avant la commercialisation d'un nouveau produit pharmaceutique, les sources d'information disponibles concernent plutôt les essais cliniques en cours. Par conséquent ce sont les banques sur les essais cliniques en cours et les articles rapportant les résultats des essais cliniques terminés.

2.3.1.1 Les banques sur essais cliniques

Les banques d'essais cliniques contiennent les essais en cours ou terminés. Les essais peuvent porter sur des médicaments soit déjà disponibles sur le marché soit en cours de développement ainsi que sur des protocoles d'associations de médicaments (par exemple en cancérologie ou dans traitement de l'infection par le VIH).

La banque « Current Controlled Trials » [<http://www.controlled-trials.com/>] fait le recensement international des essais cliniques en cours ou fini. La recherche s'y fait par numéro d'enregistrement de l'essai (International Standard Randomised Controlled Trial Number) ou par mots clés. L'essai clinique est décrit en rubriques de texte libre dans lesquelles les médicaments ou associations testés apparaissent dans le titre, les hypothèses et les interventions. La pathologie cible de l'essai apparaît en texte libre dans le titre et les

critères d'inclusions. Lorsque qu'un médicament non encore commercialisé est testé, il apparaît sous un nom de code ; la partie « hypothèse de l'étude » donne des explications sur son mécanisme d'action. Mais il faut noter que les résultats des essais ne sont pas enregistrés dans cette banque. Son contenu ne permet pas d'apporter des éléments de réponse à la question posée dans cet article mais plutôt des informations sur l'existence ou non d'une recherche clinique en cours sur une pathologie donnée.

« EudraCT » (les Essais cliniques d'Autorités de Réglementation de Médicament de l'Union Européenne) [<https://eudract.ema.europa.eu/>] est une base de données de tous les essais cliniques commençant dans l'Union Européenne à compter du 1er mai 2004. Chaque essai clinique avec au moins un site dans l'Union Européenne reçoit un numéro unique pour l'identification, le Numéro EudraCT.

La banque « EU Clinical Trials Register » [<https://www.clinicaltrialsregister.eu>] fait le recensement des essais cliniques en cours ou terminés dans les états de l'Union Européenne et les états membres de l'Espace Economique Européen (EEE), ainsi que les essais cliniques qui sont menées en dehors de l'UE / EEE, si elles font partie du plan d'investigation pédiatrique (PIP). Les informations disponibles sur le site sont collectées et saisies par les autorités nationales de régulation des médicaments ou par le destinataire d'une décision du PIP pour les essais effectués en dehors de l'Union européenne. Le site est hébergé par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Les autorités nationales de réglementation des médicaments et les destinataires de décisions PIP collectent et saisissent les informations dans la base de données EudraCT ; cette information est ensuite affichée à travers le site du registre des essais cliniques de l'UE.

Aux Etats-Unis ClinicalTrials.gov [<http://www.clinicaltrials.gov>] est une ressource en ligne qui fournit aux patients, professionnels de santé, chercheurs et au grand public l'information sur les études cliniques concernant un large éventail de maladies et conditions. Le site Web est géré par la National Library of Medicine (NLM) auprès de l'Institut National de la Santé (National Institutes of Health, NIH). L'information sur ClinicalTrials.gov est fournie et mise à jour par le promoteur ou l'investigateur principal de l'étude clinique. Les études sont généralement soumises sur le site web quand elles commencent, et l'information sur le site est mise à jour tout au long de l'étude. Dans certains cas, les résultats de l'étude sont présentés quand l'étude est terminée.

2.3.1.2 Les articles sur les essais terminés

Généralement la présentation de l'essai clinique se fait selon un modèle qui est respecté par le fabricant. Un standard de rédaction de l'essai clinique a été créé dans le but d'améliorer la rédaction des essais randomisés et qui s'appelle ConSORT [*ConSORT 2010*] (Consolidated Standards of Reporting Trials). Ce standard a été soutenu et adopté par de nombreuses revues médicales et de la santé (par ex : Journal of the American Medical Association), les groupes rédactionnels (par ex : International Committee of Medical Journal Editors). Ce format est amélioré périodiquement par les membres du groupe.

Les articles concernant les essais cliniques sont disponibles principalement via Pubmed. Tout d'abord il faut cibler la recherche sur les essais cliniques (Clinical Trial) en indiquant l'indication. Puis, si on effectue la recherche par l'intermédiaire des termes Mesh, il est possible de sélectionner un ou plusieurs sous-titres (ex : drug therapy, prevention and control). Pour savoir si l'article parle d'une molécule qui n'est pas encore commercialisée, il faut faire une recherche supplémentaire dans une banque de médicament et voir si un ou des médicaments avec ce principe actif existent. Si c'est le cas, il faut accéder à la monographie et voir le statut du produit sélectionné. La date de l'AMM peut être inscrite pour chaque médicament commercialisé (c'est le cas pour la Base Claude Bernard).

2.3.1.3. Bases de données sur les nouveaux médicaments

NewDrugsOnline (Nouveaux médicaments en ligne) (NDO) [<http://www.ukmi.nhs.uk/applications/NDO/>] est une base de données dynamique consultable pour le personnel du NHS au Royaume Uni qui peut être utilisé pour:

- Fournir des monographies sur des médicaments spécifiques en cours de développement clinique (phase II des essais de lancement de produit et au-delà)
- Produire des rapports d'analyse prospective fondés sur un certain nombre de critères, y compris la date de lancement possible, catégorie BNF, le stade de développement clinique et pharmaceutique.

La NDO est maintenue par les pharmaciens UKMi (UK Medicines Information) qui scannent régulièrement des informations de développement de médicaments à partir de ressources électroniques et papier. Un grand nombre de monographies sont liées à des informations détaillées disponibles auprès de la base de données indépendante NewDrugsFile (NDF), qui contient des détails sur les événements mondiaux relatifs au développement et l'homologation

des nouveaux médicaments. Lorsque l'utilisateur recherche une monographie du médicament sur NDO, il peut accéder à des données cliniques, pharmacologiques et de la commercialisation du NDF.

2.3.2 Les sources disponibles au moment de la commercialisation du médicament

2.3.2.1 Les informations fournies par les bases de médicament et les autorités sanitaires pour la prescription au moment de la commercialisation

Aux Etats-Unis, la FDA dans la rubrique « News and Announcements » de son site fournit les nouvelles de l'organisme. Le titre qui commence par « FDA approves » parle d'un nouveau médicament qui vient d'être approuvé.

Au niveau européen l'EMA, dans la rubrique « What's new » accessible depuis le lien [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/landing/whats_new.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c4], présente toutes les nouveautés de l'agence. Ces informations concernent les produits à usage humain et vétérinaire. Nous pouvons dépister le sujet qui concerne un nouveau médicament grâce à la notification « Revision: 1, Authorised ». En cliquant sur le médicament, nous accédons aux documents disponibles (RCP, ou le rapport d'évaluation, ou la synthèse de l'évaluation, ou le dossier de l'AMM).

En France, il est possible de trouver les médicaments qui ont récemment reçu l'AMM sur le site de l'ANSM [<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>] en effectuant une recherche sur une période récente. Il est aussi possible d'accéder au RCP du médicament s'il est déjà disponible avec la mention de soumission à la prescription médicale.

La banque de médicament **Thériaque** envoie tous les mois les newsletters avec l'information actualisée des médicaments disponibles en France, qui inclut les nouveautés thérapeutiques. Pour chaque nouveau médicament Thériaque donne les informations suivantes :

- Nom commercial du produit
- Principe actif
- Classe pharmaco-thérapeutique
- Code ATC

- Caractéristique de nouveauté (extension d'indication, nouvelle spécialité, nouveau dosage, nouvelle substance active, nouvelle ATU de cohorte, ATU devenue AMM, etc.).
- Indication
- Type de prescription (ex : Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie)
- Type d'usage (ex : hospitalier)
- SMR et ASMR s'ils ont été déjà évalués.

De même il existe la possibilité d'accéder à la monographie du médicament depuis la newsletter.

Vidal Online présente les actualités sur le site [<http://www.vidalonline.com/medecin/showNews.html>]. Dans l'intitulé de l'actualité est présent le mot « nouveau » ou « nouvelle » (ex : nouvelle spécialité pharmaceutique, nouvelle formule, nouvelle présentation, nouveau principe actif, nouveau produit, etc.). En cliquant sur l'intitulé, on accède à l'information suivante avec la possibilité de se reporter à la monographie Vidal:

- Principe actif
- Classe pharmaco-thérapeutique
- Indication
- Dosages disponibles
- Rubrique « En pratique » sur l'utilisation du produit
- Rubrique « Identité administrative » sur la prescription, la délivrance et la prise en charge.

La société **Medexact** [<http://www.medexact.fr/>] envoie des newsletters à ses utilisateurs avec les nouveaux médicaments qui sont regroupés en cinq catégories :

- Nouveautés - Produits Ethiques
- Nouveautés - Produits Hôpital
- Non Remboursés
- Nouveaux génériques
- Modifications essentielles.

En cliquant sur le produit nous sommes reportés à la monographie BCB.

2.3.2.2 Le Résumé des Caractéristiques du Produit

Dès la mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique, sa monographie, qui a comme source officielle le résumé des caractéristiques produit, est mise à disposition par les autorités de santé. Par rapport au RCP elle contient quelques informations complémentaires, tel que le prix et le coût journalier. Cette monographie est structurée en grands chapitres correspondant aux principales caractéristiques du produit : nom de marque, composition, forme pharmaceutique, classification, indications thérapeutiques, posologie, mode d'administration, contre-indications, mise en garde et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, grossesse et allaitement, effets indésirables, surdosage, propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, aspects pharmaceutiques, données technico-réglementaires et statut. Le contenu de ces chapitres est en texte libre avec une exigence de structuration et de codification variable d'un pays à l'autre. Les Etats Unis, par exemple, imposent une description assez fine sous la forme d'une structure XML et un certain nombre de terminologies pour décrire les contenus des chapitres (par exemple, les conditions cliniques sont codées en utilisant la liste des problèmes VA/KP (Veterans Health Administration and Kaiser Permanente) qui est un sous ensemble de la SNOMED). La monographie structurée peut être restituée à l'utilisateur dans son formalisme XML via le site DailyMed [<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>].

La codification de certains éléments de la monographie est souvent effectuée par les éditeurs de banques médicaments, comme en France pour les indications et contre indications codées en CIM10.

Ces éditeurs proposent souvent des enrichissements de l'information sur le médicament avec des données issues de la littérature, et des modèles de structurations des monographies afin d'alimenter les fonctionnalités des systèmes d'aide à la prescription.

Ces informations sont disponibles très peu de temps après la mise sur le marché dans les banques médicaments qui constituent ainsi une source importante pour documenter l'innovation thérapeutique. Les principales banques de médicament françaises sont : Vidal, Thériaque, la Banque Claude Bernard. Aux Etats-Unis la principale banque de médicament en libre accès est DailyMed [<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>].

2.3.2.3 Les résultats des essais cliniques

Les articles sur les résultats des essais cliniques sont indexés dans PubMed. Le résumé d'essais clinique terminé est structuré en 4 paragraphes : le background, la description de la méthode, les résultats, l'interprétation des résultats. Généralement les résultats des essais cliniques sont publiés dans les revues du domaine thérapeutique. Par exemple les essais sur la cancérologie sont publiés dans « Journal of Clinical Oncology » ou « Journal of the National Cancer Institute ». Il existe de revues, comme par exemple « The New England Journal of Medicine », « The Lancet », « The British Medical Journal », qui couvrent tous les domaines thérapeutiques.

2.3.2.4 Les rapports d'évaluation

Au niveau européen pour chaque nouveau médicament qui obtienne l'autorisation européenne de mise sur le marché le Comité des médicaments à usage humain de l'EMA (Committee for medicinal products for human use CHMP) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000094.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac0580028c79] publie le résumé de l'avis qui représente l'autorisation initiale. Ce résumé décrit sur quelques pages le produit, son fabricant, l'indication, le mécanisme d'action du principe actif, le bénéfice apporté par le médicament, les effets secondaires les plus fréquents et la conclusion du comité sur le rapport bénéfice / risque.

Ensuite l'Agence Européenne du Médicament publie sur le site [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124] le Rapport Européen Public d'Evaluation (European Public Assessment Report EPAR). Les paragraphes décrits dans le résumé du rapport sont intitulés ainsi :

- Qu'est-ce que c'est ?
- Dans quel cas le médicament peut-il être utilisé?
- Comment le médicament doit-il être administré?
- Comment le médicament agit-il ?
- Quelles études ont été menées sur le médicament?
- Quel est le bénéfice démontré par le médicament au cours des études?
- Quel est le risque associé à l'utilisation du médicament?
- Quelles sont les mesures prises pour assurer la sécurité du médicament?

- Pourquoi le médicament a-t-il été approuvé?
- Autres informations relatives au médicament.

Aux **Etats-Unis** la publication « Produits Médicamenteux Approuvés avec l'Évaluation d'Équivalence Thérapeutique » (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations), plus connue comme Orange Book, identifie les produits pharmaceutiques approuvés en base de sécurité et efficacité par la Food and Drug Administration (FDA). Le critère principal pour l'inclusion d'un produit, c'est que le produit fait l'objet d'une demande d'une approbation effective qui n'a pas été retirée pour des raisons de sécurité ou d'efficacité. L'évaluation des médicaments est réalisée par le Centre pour l'Évaluation et de Recherche du Médicament (Center for Drug Evaluation and Research - CDER).

Pour accéder à un nouveau médicament, nous pouvons effectuer la recherche à partir du URL [<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>]. On accède aux détails sur le médicament en introduisant le principe actif ou le nom commercial. Ici on trouve l'information suivante avec l'accès à l'historique de l'approbation :

- Nom commercial
- Numéro de la demande (NDA)
- Principe actif
- Fabriquant
- Date d'approbation
- Type chimique
- Classification du potentiel thérapeutique.

A partir du l'historique de l'approbation on accède au résumé des informations disponibles sur le nouveau médicament (Summary review) qui est assez volumineux, la lettre d'approbation du CDER et le dossier complet d'approbation du médicament.

La synthèse de l'évaluation a comme résultat l'attribution du type chimique et du potentiel thérapeutique. Ces éléments seront décrits dans la section 2.4.2.2.

Au **Royaume Uni**, l'évaluation des médicaments est réalisée par le Service National de Santé (National Health Service NHS) [<http://www.nhs.uk/Pages/HomePage.aspx>]. Le Centre Régional du Médicament et des Thérapeutiques (Regional Drug and Therapeutics Centre) rédige l'évaluation du nouveau médicament (New Drug Evaluation) [http://www.nyrdtc.nhs.uk/publications/New_drug_eva/new_drug_eva.php].

Les paragraphes décrits dans le rapport sont intitulés ainsi :

- Qu'est ce que c'est? – contient l'information sur le mécanisme d'action et l'indication ;
- Quelle est son efficacité ? – décrit les résultats des essais cliniques réalisés ;
- Quels sont les problèmes de sécurité d'emploi ? – décrit les effets indésirables dépistés durant les essais cliniques ;
- Quel sont les autres options thérapeutiques ? – conseille d'autres médicaments pour la même indication ;
- Quand doit-il être utilisé ? – contient des spécifications sur la prescription du produit ;
- Quel est son prix ? – compare plusieurs médicaments dans la même indication selon leur prix.

Il peut y avoir des paragraphes supplémentaires:

- Limites d'essai (Trial Limitations)
- Impact Economique.

En **France** c'est la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé qui fournit le rapport d'évaluation [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5268/medicaments?cid=c_5268]. Une équipe d'experts rédige le texte de l'avis en présentant l'information d'une manière assez standardisée.

Le rapport d'évaluation décrit les informations suivantes :

I. Caractéristiques du médicament :

- Principe(s) actif(s)
- Originalité
- Indication
- Posologie

II. Médicaments comparables

- Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique
- Médicaments à même visée thérapeutique

III. Analyse des données disponibles

- Etudes d'efficacité (il peut y avoir plusieurs études)
- Données de tolérance issues des études de phase II et III
- Conclusion

IV. Conclusions de la Commission de la Transparence

- Service médical rendu
- Amélioration du service médical rendu

- Place dans la stratégie thérapeutique
- Population cible
- Recommandations de la Commission de la Transparence.

La Commission de la Transparence évalue le nouveau médicament et propose un taux de remboursement par la Sécurité Sociale qui dépend du niveau de l'Amélioration du Service Médical Rendu attribué (majeur, important, modeste, etc.).

2.3.3 Les sources disponibles après la commercialisation du médicament

2.3.3.1 La revue *Prescrire*

La revue *Prescrire* en France [<http://www.prescrire.org>] est une revue indépendante qui a comme objectif de fournir aux professionnels de santé des informations synthétiques et claires, en particulier sur les médicaments et les stratégies thérapeutiques. C'est une revue mensuelle avec une publication complémentaire en fin d'année sur les interactions médicamenteuses. La revue *Prescrire* a une rubrique destinée aux nouveaux produits pharmaceutiques qui s'appelle « Rayon des nouveautés ». Ici on retrouve les nouveaux médicaments indépendamment de l'Autorisation de Mise sur le Marche. Les articles de la revue sont basés sur les textes des autorités sanitaires françaises et européennes, tel que la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS), de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), ainsi que sur les articles avec une réputation internationale décrivant surtout sur les essais cliniques. La revue *prescrire* présente l'opinion des experts de l'Association Mieux Prescrire (AMP).

2.3.3.2 Les méta-analyses

Les méta-analyses ont pour objectif fournir la synthèse des résultats d'essais cliniques. Donc, elles prennent en compte plusieurs essais cliniques en offrant des résultats quantitatifs cohérents.

Les étapes d'une méta-analyse ont été formulées par [Nony et al, 1995]:

1. Formulation de l'objectif principal de la méta-analyse
2. Définition des effets étudiés (critères de jugement)

3. Collecte des essais thérapeutiques disponibles
4. Analyse qualitative, sélection des essais
5. Demande d'informations complémentaires
6. Analyse quantitative
7. Interprétation des résultats de la méta-analyse
8. Connaissance du système étudié
9. Conséquences ultérieures et recherches ancillaires.

Les résultats des méta-analyses et synthèses de la littérature sont disponibles dans la base Cochrane [<http://www.cochrane.org>].

La Collaboration Cochrane est un organisme international sans but lucratif, qui représente un réseau de personnes qui réalisent des revues de la littérature dans le monde entier [<http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>]. Son objectif est de fournir des réponses à des grandes questions de santé (par exemple sur les antibiotiques : permettent-ils de soulager les symptômes de mal de gorge ?). Les synthèses sont destinées à établir s'il y a suffisamment de preuves pour conclure sur l'efficacité ou à la non efficacité d'un certain traitement.

La Collaboration Cochrane a développé une méthodologie de quantification du niveau global de significativité statistique issu des études sur un sujet donné, celle des méta-analyses [*Venot et al, 2012*].

Comme mentionné dans [*Scholten et al, 2005*] la revue systématique est préparée selon la méthodologie prédéfinie et explicite. Le protocole définit l'écriture de la revue. Les Protocoles Cochrane et les Revues Cochrane sont publiées entièrement dans la base de données Cochrane des Revues Systématiques, une parmi plusieurs bases de données dans la Librairie Cochrane (Cochrane Library) [www.thecochranelibrary.com].

2.3.3.3 L'information de pharmacovigilance

Lorsque le médicament est commercialisé, les monographies contiennent déjà les effets indésirables observés lors des essais déjà réalisés. Mais ces effets indésirables sont complétés progressivement par ceux qui surviennent lors de l'utilisation en routine du médicament et qui sont notifiés dans les banques de données de pharmacovigilance. Mais malheureusement ces informations ne sont pas publiques. La fréquence ou la gravité des effets indésirables

découverts postérieurement peut impliquer la réévaluation du médicament ou même, le produit peut être retiré du marché.

Les effets indésirables inédits sont souvent décrits sous forme de « case-reports » publiés dans des revues indexés dans la base Medline [Greenhalgh, 1997] avec des mots clé MeSH [Lowe et al, 1994]. Ils peuvent ensuite être retrouvés via des moteurs bibliographiques de type PubMed.

2.3.3.4 Les guides de bonnes pratiques cliniques (GBP)

Les GBP sont conçus pour assister le médecin dans la prise en charge du patient. Généralement les GBP fournissent l'information concernant les options thérapeutiques et les choix les plus appropriés pour un problème de santé spécifique et pour une population particulière.

Ils sont rédigés par des groupes d'experts sous l'égide de sociétés savantes ou d'agences nationales. Les guides de bonnes pratiques cliniques sont fondés sur les faits et leur contenu est explicite. Les GBP contiennent les résultats de la recherche clinique qui sont gradés conformément au niveau de preuve établi par les experts. Quand les preuves ne sont pas complètes ou conclusives les experts s'appuient sur leur expérience dans le développement de la recommandation finale.

Les principales étapes dans le développement des GBP aux **Etats-Unis** ont été formulées dans [Malone et al, 2006] :

- Sélection d'un titre approprié pour la création du guide.
- Recrutement d'une équipe multidisciplinaire appropriée qui sera impliquée dans le développement du guide.
- Définition des questions cliniques qui seront adressées.
- Détermination des critères pour les preuves qui seront considérées.
- Conduite d'une recherche systématique pour la qualification des preuves.
- Accomplissement d'évaluation et de classement systématique des preuves.
- Préparation d'une synthèse de la preuve.
- Accord sur les procédures pour un processus de consentement ou d'autres procédures pour faire la recommandation, dans l'absence des niveaux supérieurs de la preuve pour la prise de la décision.

- Formulation et gradation des recommandations basées sur le niveau de preuve et la balance des bénéfices/risques et prix des traitements.
- Rédaction du brouillon du guide.
- Conduite de l'évaluation par d'autres spécialistes du domaine et du test-pilote du guide.
- Révision du guide.
- Création d'outils pour l'implémentation du guide.
- Définition du plan pour la suite et pour la mise-à-jour du guide.

Aux Etats-Unis les Guides de Bonnes Pratiques sont mis en place par la National Guideline Clearinghouse (NGC) [<http://www.guideline.gov/>]. Il existe plusieurs systèmes de classification des niveaux de preuve, qui sont illustrées dans l'**Annexe A**.

En **France** les GBP sont disponibles sur les sites de la Haute Autorité de Santé [<http://www.hassante.fr/>]. Certains sont diffusés par l'ANSM. La méthode RPC d'élaboration du GBP est représentée dans la **Figure 2.3**.

La HAS a établi trois grades des recommandations correspondant au quatre niveau de preuve scientifique. Le grade A de la recommandation correspondant à la preuve scientifique établie est attribué aux preuves issues des essais comparatifs randomisés de forte Puissance, de méta-analyse d'essais comparatifs randomisés et d'analyse de décision basée sur des études bien menées ; le grade B – présomption scientifique est attribué aux preuves issues des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées et des études de cohorte, tandis que le grade C - faible niveau de preuve est établi à base des études cas-témoins, études comparatives comportant des biais importants, études rétrospectives et séries de cas [HAS, 2010].

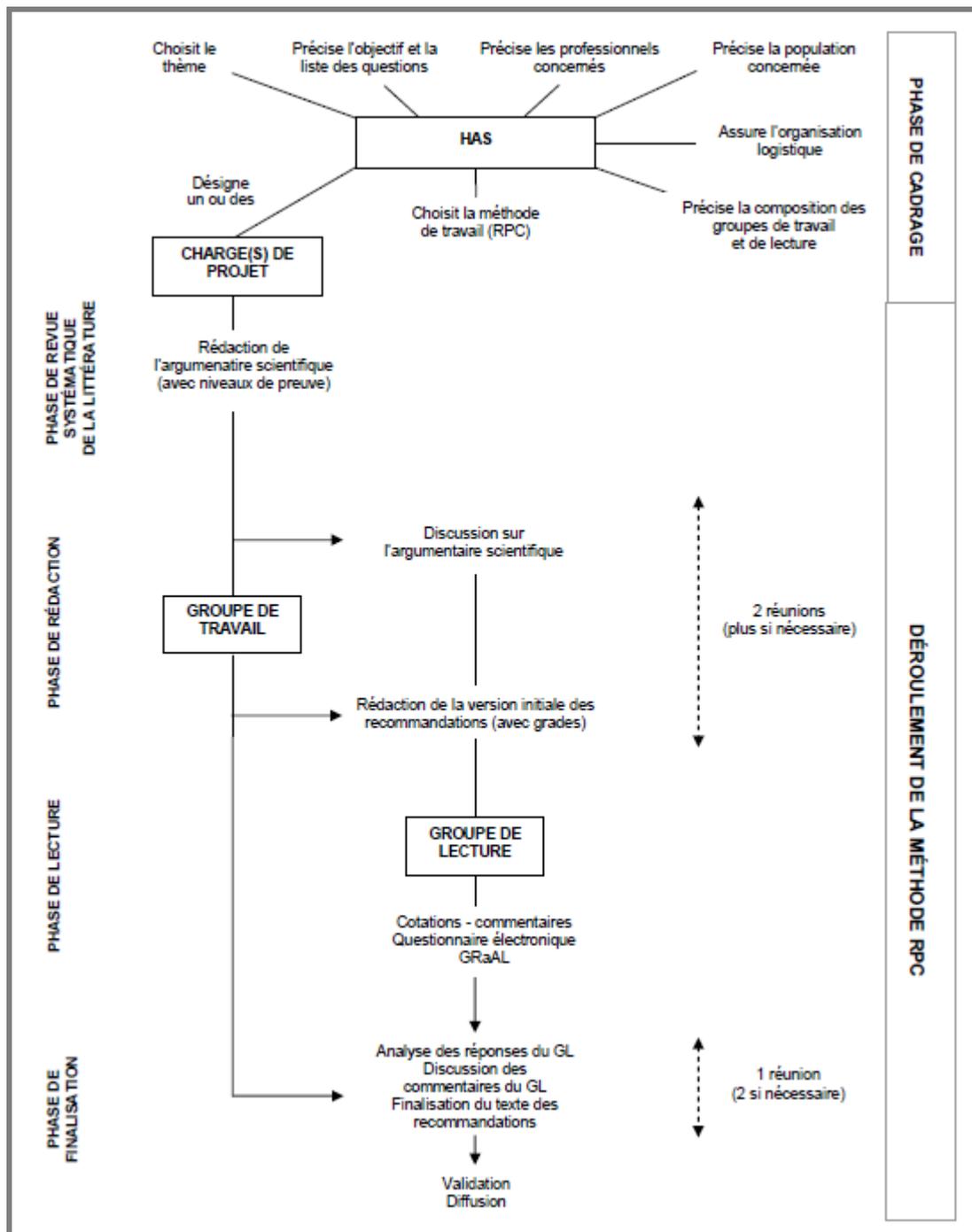


Figure 2.3 - *Élaboration d’une recommandation de bonne pratique selon la méthode «Recommandations pour la pratique clinique» (RPC) d’après [HAS, 2010].*

Au **Canada** les GBP sont disponibles sur le site de l’Association Médicale Canadienne (Canadian Medical Association CMA)

[<http://www.amc.ca/ressourcescliniques/guidedepatique>]. Ils sont disponibles en anglais et en français.

Au **Royaume Uni** les GBP sont disponibles sur le site du NHS Evidence [<http://www.evidence.nhs.uk/>].

Néanmoins, comme l'intervalle entre les publications du GBP est de plusieurs années, le médecin est confronté au problème de la disponibilité tardive puis rapidement de l'obsolescence de l'information.

2.3.3.5 Vidal Recos

La société Vidal a mis en place des recommandations thérapeutiques recensées dans le livre « Vidal Recos » qui est publié tous les 2 ans. La 4^{ème} édition inclut 165 stratégies thérapeutiques qui sont rédigées à partir des synthèses des recommandations de l'Afssaps (ANSM), de la HAS et des sociétés savantes françaises et internationales. Chaque nouvelle édition est enrichie avec des nouvelles Recos. De même toutes les anciennes Recos sont révisées et la liste des médicaments est actualisée. La 4^{ème} édition contient 220 arbres décisionnels commentés. Ces recommandations sont disponibles sous forme électronique étant présentées selon le domaine thérapeutique et par ordre alphabétique. Les recos suivent le plan suivant :

- La maladie
- Diagnostic
- Quels patients traiter ?
- Objectifs de la prise en charge
- Prise en charge
 - Arbres décisionnels (un exemple dans la **Figure 2.4**)
 - Cas particuliers
 - Evaluation et principes de prise en charge
 - Conseils aux patients
- Traitements
 - Médicaments cités dans les références
 - Médicaments en attente d'évaluation à long termes
 - Médicaments non cités dans les références
 - Traitements non médicamenteux cités dans les références
- Références

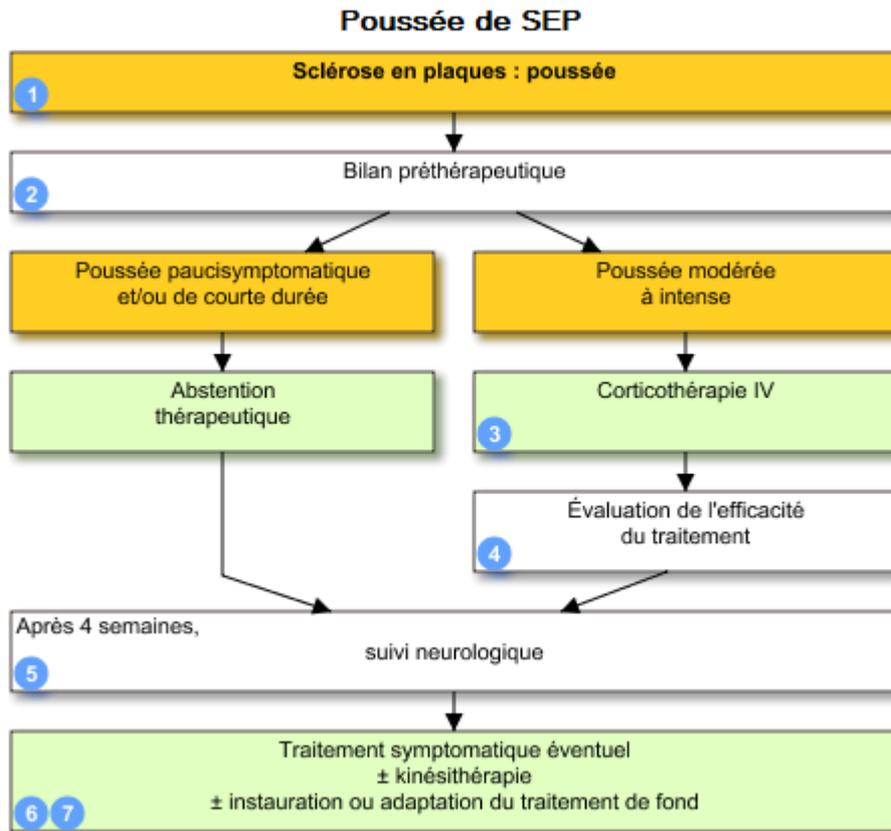


Figure 2.4 – Arbre décisionnel de prise en charge de poussée de Sclérose en plaques issu de Vidal Recos

2.3.3.6 Guide pratique des médicaments de Philippe Dorosz

Le guide pratique des médicaments [Dorosz, 2010] représente une source importante d'information pour les professionnels de santé qui font de la prescription des médicaments.

Les médicaments sont regroupés par spécialité médicale, familles thérapeutiques et classes pharmacologiques. Les médicaments sont cités sous leur nom commercial avec leur modalité de dispensation en France et leur taux de remboursement. Pour chaque médicament le guide présente :

- Mode d'administration par catégorie patient (A – adulte, E – enfant, N – nouveau-né);
- Contre-indications ;
- Propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ;
- Indications ;
- Effets indésirables les plus graves et fréquents ;
- Précautions d'emploi ;

- Interactions médicamenteuses ;
- Modalités d'emploi chez la femme enceinte et en cas d'allaitement

De même, pour chaque médicament le guide offre des renseignements supplémentaires sur la posologie et les modalités d'administration, la durée de traitement et d'autres informations spécifiques. Le guide pratique des médicaments est édité tous les ans avec des petites exceptions.

Néanmoins, ce guide reste très synthétique en donnant que des informations très sommaires sur les stratégies thérapeutiques.

2.3.4 Conclusions sur les sources d'information disponibles sur le médicament

Dans la section 2.3 nous avons présenté les plus importantes sources d'information sur le médicament dans le monde.

Le **Tableau 2.1** représente une synthèse des principales sources disponibles sur le médicament en indiquant la nature de leur information.

Source	Nature de l'information	Information comparative	Information structurée
RCP	Molécule, association, forme, voie d'administration, classe pharmacothérapeutique, mécanisme d'action, efficacité, sécurité	non	oui
Essais cliniques en cours	Molécule, association, mécanisme d'action, objectifs en termes d'efficacité et sécurité	non	oui
Pharmacovigilance	Sécurité	non	non
Résultats des essais cliniques	Efficacité, sécurité	oui	oui
Meta-analyses	Efficacité, sécurité	oui	non
Guides de Bonnes Pratiques	Molécule, association, voie d'administration, efficacité, sécurité	oui	non

Tableau 2.1 – La représentation de la nature de l'information contenue dans les sources sur le médicament

Dans cette partie du chapitre nous avons décrit en détail les principales sources d'information qui sont disponibles sur le médicament, ainsi que leur nature. Leur multitude nous amène à la conclusion qu'il devient très difficile pour le médecin de positionner le nouveau médicament par rapport à d'autres existants dans l'arsenal thérapeutique. Les connaissances sont toujours en évolutions et le suivi de leur évolution devient un processus très laborieux. Puis, chaque catégorie de médecins n'a pas les mêmes besoins. Un médecin hospitalier s'intéressera plus aux résultats des études cliniques réalisées, tandis que le médecin généraliste aura besoin d'une information plus synthétique car pendant la consultation le temps de recherche est très limité. L'analyse détaillée des sources d'information disponibles sur le médicament a donné lieu à la publication [Iordatii et al, 2011-1].

2.4 L'APPRECIATION DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE

2.4.1 La définition de l'innovation pharmaceutique

La notion d'innovation est un terme qui peut avoir plusieurs sens. L'innovation est définie dans [Velo, 2008] comme un processus d'amélioration par l'introduction d'un nouveau produit sur le marché avec un effet potentiel positif sur les utilisateurs. La définition de l'innovation pharmaceutique concerne plutôt une nouvelle molécule ou association. Mais son sens étendu permet d'inclure les nouvelles indications, les nouvelles formulations et les nouveaux processus technologiques.

L'auteur dans [Aronson, 2008] définit plusieurs types d'innovation :

- Innovation structurelle, qui peut amener vers d'autres formes d'innovation;
- Innovation pharmacologique ou pharmacodynamique, qui est possédée par un élément avec une nouvelle cible thérapeutique ou qui a moins d'effets indésirables ;
- Innovation pharmaceutique est accordée à un composé grâce à un produit médical qui produit des nouvelles propriétés pharmaceutiques ;
- Innovation pharmacocinétique est principalement possédée soit par un composé, soit par un médicament grâce à la nouvelle disposition ;
- Innovation clinique est possédée par un médicament qui produit significativement plus de bénéfice que ses prédécesseurs et/ou significativement moins d'effets secondaires.

2.4.2 La description de l'innovation pharmaceutique dans les différents pays

Chaque pays possède ses standards dans l'appréciation de l'innovation apportée par le nouveau produit mis sur le marché. Souvent il existe un lien fort entre l'appréciation de l'innovation, le prix et le taux de remboursement des médicaments. Les relations entre l'innovation, prix et le remboursement ont été analysées dans [Sermet, 2007].

2.4.2.1 France

En France, les compagnies pharmaceutiques doivent obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), qui est donnée par Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (ancienne Afssaps) [<http://ansm.sante.fr/>], ou par la Commission Européenne en base de l'avis donné Agence Européenne du Médicament (EMA) [<http://www.ema.europa.eu/ema/>]. Après l'obtention de l'autorisation, le dossier pour le nouveau médicament est soumis à la Haute Autorité de Santé (HAS) [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil]. La Commission de Transparence auprès de la HAS évalue le Service Médical Rendu (SMR) du nouveau médicament. Celui-ci résume et quantifie les bénéfices du traitement avec le médicament, prenant en considération l'efficacité dans des situations réelles, la sévérité de la maladie, les alternatives thérapeutiques, le bénéfice pour la santé publique et les risques liés à l'utilisation du nouveau produit pharmaceutique. Il existe plusieurs niveaux du SMR : majeur, important, modéré, faible et insuffisant. Le SMR peut être réévalué s'il y a des nouvelles données qui apparaissent.

La Commission de Transparence évalue aussi l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), qui apprécie la valeur thérapeutique ajoutée de ce nouveau médicament par rapport aux autres traitements existants. Il existe aussi cinq niveaux d'ASMR :

ASMR I – progrès thérapeutique majeur ;

ASMR II – amélioration importante en termes d'efficacité et/ou de réduction des effets indésirables ;

ASMR III – amélioration modeste en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ;

ASMR IV – amélioration mineure en termes d'efficacité et/ou d'utilité ;

ASMR V – absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription.

Le SMR et l'ASMR sont indiqués dans l'avis de la Commission de la Transparence. Leur valeur est importante dans la décision du taux de remboursement.

2.4.2.2 Etats-Unis

Aux Etats-Unis chaque nouveau médicament qui est mis sur le marché reçoit un numéro NDA (New Drug Application) destiné à illustrer les preuves scientifiques sur l'efficacité et la sécurité des médicaments. En se basant sur cette évaluation la Food and Drug Administration (FDA) détermine quels médicaments seront commercialisés aux Etats-Unis. Le Centre d'Evaluation et Recherche de Médicament (Center for Drug Evaluation and Research CDER) révisé les NDAs proposées par les compagnies pharmaceutiques.

Pour chaque médicament qui arrive sur le marché il y a deux valeurs qui sont attribuées : concernant le type chimique et le potentiel thérapeutique. La première indique le type de nouveauté qui possède le nouveau médicament. Il existe sept valeurs pour cette classification :

- 1 – Nouvelle entité moléculaire pas commercialisée aux Etats-Unis ;
- 2 – Nouveau sel, ester, ou d'autres dérivés d'autres médicaments déjà commercialisés aux Etats-Unis ;
- 3 – Nouvelle formulation ou dosage du principe actif déjà commercialisé aux Etats-Unis ;
- 4 – Nouvelle association des médicaments déjà commercialisés aux Etats-Unis ;
- 5 – Nouveau producteur d'un produit déjà commercialisé par une autre compagnie ;
- 6 – Nouvelle indication pour un produit déjà commercialisé ;
- 7 – Médicament qui est déjà commercialisé légalement sans un NDA approuvé.

Cette classification fournit certaines idées sur l'importance du produit.

La deuxième classification concerne le potentiel thérapeutique :

- P – gain thérapeutique prioritaire ;
- S – gain thérapeutique standard ;
- O – médicament orphelin.

2.4.2.3 Royaume-Uni

La référence de l'information du médicament au Royaume-Uni est le livre Martindale. L'équipe de rédaction du Martindale utilise des nombreuses sources documentaires tel que : les résultats d'essais cliniques et d'études pharmacologiques publiés dans le monde entier, les

métaanalyses, les publications de l'Organisation Mondiale de la Santé, les rapports élaborés par les autorités d'état. Le Martindale existe aussi version électronique, permettant l'accès facile par thème à l'information nécessaire. Cette référence est mise à jour tous les deux-trois ans en tenant compte des médicaments supprimés et les nouveaux qui sont mis sur le marché. Elle inclut aussi les monographies des substances dont l'évaluation est en cours [*Prescrire, 2005*].

Comme pour la plupart des nouveaux médicaments qui arrivent sur le marché l'information sur la sécurité des produits est assez limitée, le Royaume Uni utilise le triangle noir pour marquer les médicaments avec information insuffisante sur les effets secondaires. Ces médicaments sont sous surveillance particulière.

2.4.2.4 Autriche

L'évaluation du médicament en Autriche se réalise en trois parties : la première – l'évaluation pharmacologique définit le degré d'innovation du médicament, la deuxième – l'évaluation médicale qui établit le bénéfice du nouveau médicament par rapport à l'arsenal thérapeutique, et l'évaluation économique pour les médicaments qui figurent dans la liste positive des biens remboursables.

L'évaluation pharmacologique permet de classer le nouveau produit selon huit niveaux :

1. Le médicament est un générique ;
2. Le médicament possède un nouveau dosage ;
3. Le médicament représente une nouvelle association des principes actifs existants ;
4. Le produit possède une nouvelle voie d'administration ;
5. Le médicament possède un nouveau principe actif qui appartienne à une classe thérapeutique existante ;
6. Le médicament possède un nouveau principe actif qui appartienne à une nouvelle classe thérapeutique dans l'indication pour laquelle il existe déjà d'autres traitements ;
7. Le nouveau produit constitue le premier traitement médicamenteux d'une maladie pour laquelle il existe que des traitements non médicamenteux ;
8. Le médicament représente le premier traitement pour la maladie, pour laquelle il n'a jamais existé des traitements.

L'évaluation médicale permet de positionner le nouveau médicament par rapport à l'arsenal thérapeutique existant. Donc, le bénéfice thérapeutique est classé selon six niveaux :

1. Pas de bénéfice thérapeutique par rapport à l'arsenal thérapeutique ;
2. Même bénéfice ;
3. Bénéfice thérapeutique supplémentaire pour un sous-groupe de patients ;
4. Bénéfice thérapeutique supplémentaire pour la majorité des patients ;
5. Bénéfice thérapeutique supplémentaire important pour un sous-groupe de patients ;
6. Bénéfice thérapeutique supplémentaire important pour la majorité des patients

[*Sermet, 2007*].

2.4.2.5 Belgique

En Belgique la commission de remboursement des médicaments auprès de l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité établit la valeur ajoutée pour chaque nouveau médicament selon son utilité, efficacité, effets indésirables, applicabilité et confort. La valeur thérapeutique d'une spécialité est exprimée dans l'une des trois classes de plus-value suivantes :

- classe 1 : spécialités ayant une plus-value thérapeutique démontrée par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes;
- classe 2 : spécialités n'ayant pas de plus-value thérapeutique démontrée par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes;
- classe 3 : concerne essentiellement les génériques.

L'évaluation du médicament prend en compte la morbidité et la mortalité liées à la maladie, ainsi que la qualité de vie

[<http://www.inami.fgov.be/information/fr/studies/study08/pdf/study08.pdf>].

2.4.2.6 Canada

Le Group consultatif canadien sur le médicament appelé Human Drug Advisory Panel (HDAP) classe les nouveaux médicaments en trois catégories :

- 1 – nouvelle présentation d'une forme existante d'un médicament ou nouvelle forme pharmaceutique comparable à la forme pharmaceutique existante ;

2 – nouveau médicament résultant d’une découverte ou d’une amélioration importante par rapport aux médicaments existants (ex : nouvelle molécule chimique, nouvelle forme pharmaceutique) ;

3 – nouveau médicament apportant une amélioration modeste ou minime par rapport aux traitements existants, c’est-à-dire le bénéfice thérapeutique est modeste ou nul [*Sermet, 2007*].

2.4.3 La quantification de l’innovation pharmaceutique

Les auteurs de [*Motola et al, 2005*] ont réalisé une étude des nouveaux produits pharmaceutiques qui ont été approuvés par l’Agence Européenne du Médicament entre 1995 et 2003 ayant l’objectif de définir le degré d’innovation thérapeutique. Ils ont proposé un algorithme, représenté dans la **Figure 2.5**, qui permet d’évaluer l’innovation thérapeutique en prenant en compte la gravité de la maladie, la disponibilité des traitements dans l’indication et l’effet thérapeutique du médicament. Ils ont étudié plus profondément les agents thérapeutiques pour les maladies graves, les facteurs de risques pour les maladies graves ainsi que les maladies qui ne sont pas graves. Pour chaque agent thérapeutique de ces trois classes l’algorithme tient compte de la disponibilité d’autres traitements et l’importance de l’effet thérapeutique. Les scores de l’effet thérapeutique ont été : A – bénéfice majeur sur les résultats des essais cliniques, B – bénéfice partiel sur la maladie ou preuves limitées du bénéfice majeur, et C – bénéfice mineur ou temporaire sur certains aspects de la maladie. Les scores finaux de l’innovation thérapeutique ont été : « A » - important, « B » - modéré et « C » - modeste.

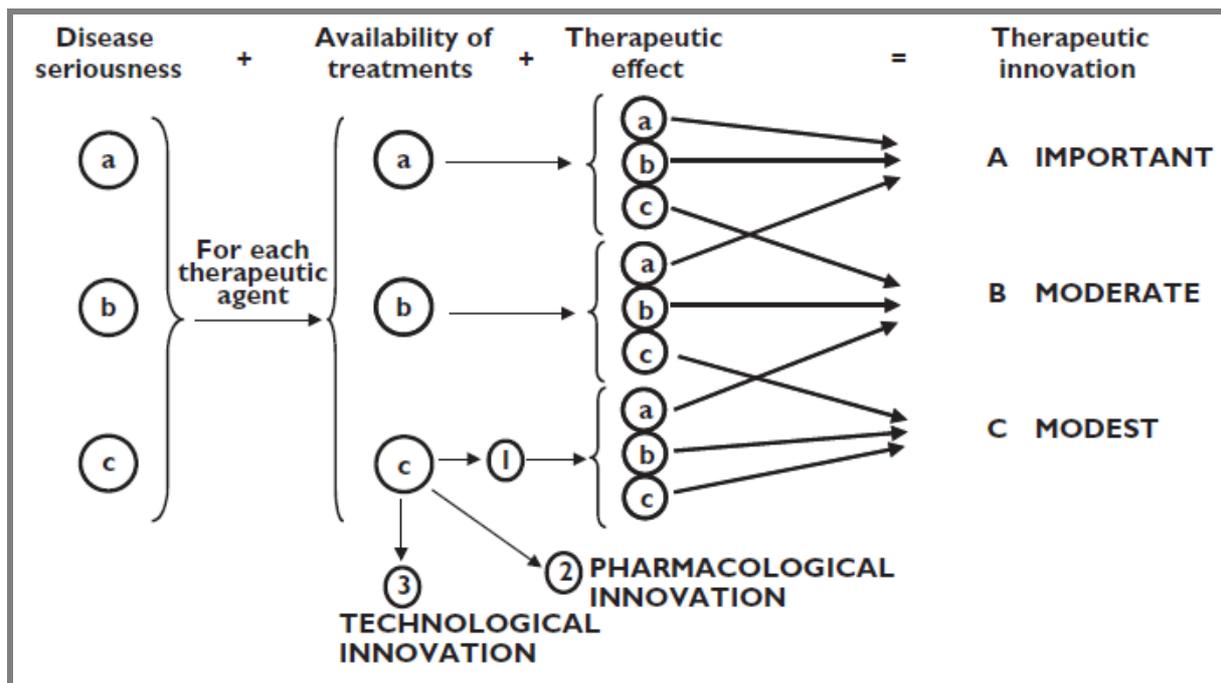


Figure 2.5 – L’algorithme proposé par [Motola et al, 2005]

A côté de l’innovation thérapeutique, les auteurs ont défini l’innovation pharmacologique correspondante aux médicaments avec un nouveau mécanisme d’action ou de meilleures caractéristiques cinétiques et l’innovation technologique correspondante à un nouveau produit chimique ou biotechnologique avec un rôle thérapeutique similaire avec d’autres produits déjà existants.

Dans [Motola et al, 2006] les mêmes auteurs sont allés plus loin en comparant le degré de l’innovation thérapeutique entre les agents thérapeutiques biotechnologiques et les agents nonbiologiques.

Les auteurs de [Caprino et al, 2006] ont proposé un algorithme d’évaluation de l’innovation médicamenteuse. L’algorithme d’évaluation de l’innovation (Innovation Assessment Algorithm [IAA]) prend en compte les différentes propriétés de l’innovation, utilise un coefficient de pondération comme mesure de la valeur innovante du médicament et permet de réévaluer l’innovation dans le temps après la mise sur le marché du produit. La valeur innovatrice du médicament est influencée par le potentiel de réduire la mortalité et/ou morbidité et de réduire le cout social de la maladie.

L’algorithme IAA construit un arbre qui part de la racine vers les branches terminales (Figure 2.6). La valeur de l’innovation médicamenteuse correspond au score final de la somme des poids numériques associés aux branchés sélectionnées.

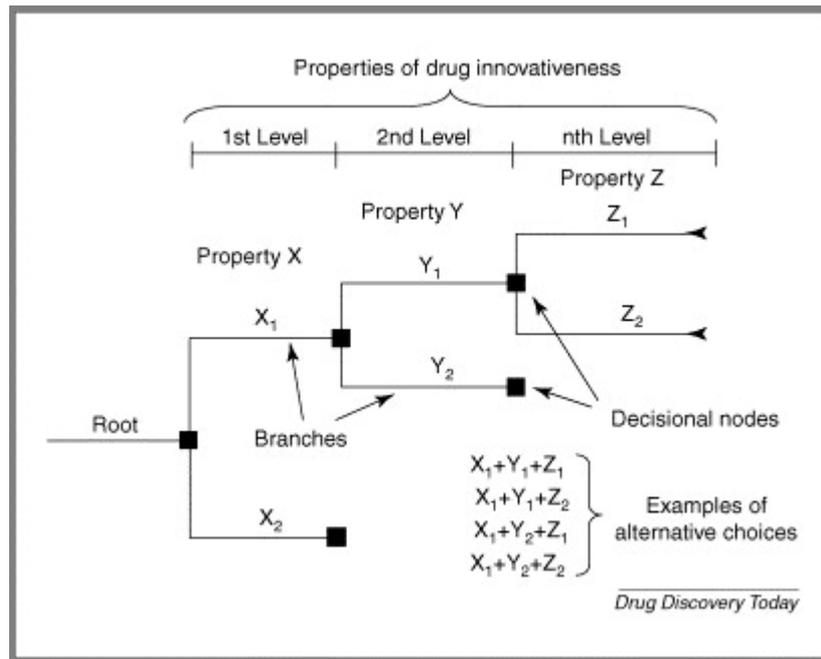


Figure 2.6 – La structure arborescente de l’algorithme d’évaluation de l’innovation d’après [Caprino et al, 2006]

L’algorithme est composé de deux parties : IAA-efficacy correspondant à l’efficacité potentielle et IAA-effectiveness correspondante à l’efficacité réelle.

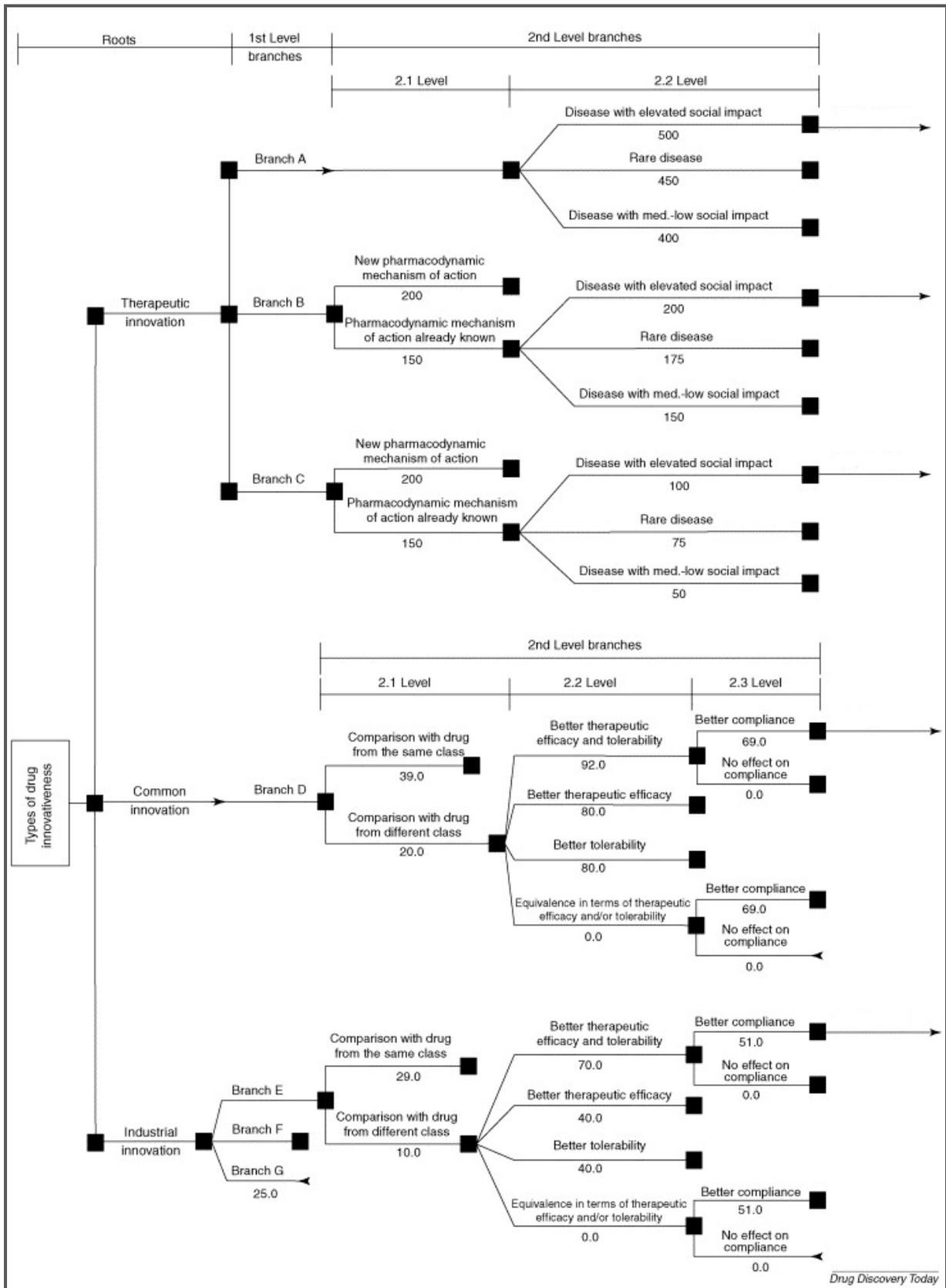


Figure 2.7 – La structure de l’algorithme IAA-efcacy : les deux premiers niveaux d’après [Caprino et al, 2006]

La première partie calcule la somme des branches avec les données incorporées issues des essais cliniques d'efficacité réalisés avant la commercialisation du produit, tandis que la deuxième partie fournit la somme des branches sélectionnées en incluant les données issues des essais cliniques après la mise sur le marché du médicament. Le score final total est composé des sommes des scores finaux d'IAA-*efficacy* et IAA-*effectiveness*.

Dans l'algorithme **IAA-*efficacy*** les trois racines de l'arbre se divisent en sept branches de premier niveau (**Figure 2.7**).

I. *Innovation thérapeutique* :

- La branche A inclut les nouvelles entités chimiques qui ont une action clinique sur la maladie pour laquelle n'existait pas auparavant de traitement ou le traitement était insatisfaisant.
- La branche B inclut les nouvelles entités chimiques qui ne sont classifiables dans aucune classe utilisée récemment en thérapie et qui ont un mécanisme d'action nouveau ou connu.
- La branche C inclut les entités chimiques qui sont connues et qui possèdent une nouvelle indication thérapeutique.

II. *Innovation ordinaire* :

- La branche D concerne les nouvelles entités chimiques qui sont liées à une classe chimique qui a été décrite dans une indication thérapeutique similaire.

III. *Innovation industrielle* :

- La branche E concerne les produits pharmaceutiques qui sont connus et ont été obtenus grâce à la biotechnologie ou à des technologies innovatrices.
- La branche F vise les produits pharmaceutiques connus qui ont des nouvelles caractéristiques d'une pertinence majorée concernant la forme pharmaceutique et/ou la voie d'administration.
- La branche G vise les produits pharmaceutiques connus avec des améliorations mineures concernant la forme pharmaceutique ou la voie d'administration et/ou l'amélioration de la sécurité.

Pour les branches A, B, et C le **deuxième niveau** est divisé en deux sous-niveaux décrivant le mécanisme d'action (c'est-à-dire si c'est nouveau mécanisme d'action ou connu) et l'impact social de la maladie (c'est-à-dire si la maladie a un impact social élevé, concerne une maladie rare ou la maladie a un impact social moyen ou faible).

Pour les branches D, E et F le deuxième niveau est divisé en trois sous-niveaux en décrivant les critères :

- Comparaison avec un médicament de la même classe ou d'une autre classe (le chiffre est plus élevé s'il s'agit de la comparaison avec le médicament de la même classe).
- Evaluation de l'efficacité et de la tolérance. Les branches de ce sous-niveau correspondent à une meilleure efficacité thérapeutique et tolérance, meilleure efficacité thérapeutique, meilleure tolérance et équivalence en termes d'efficacité et tolérance.
- Evaluation de l'observance du patient au traitement considéré.

Le **troisième niveau** de l'algorithme IAA de l'efficacité potentielle (**Figure 2.8**) est centré sur les caractéristiques des études cliniques réalisées avant la mise sur le marché du produit. Ce niveau est décomposé en cinq sous-niveaux selon le nombre d'indications thérapeutiques qui possède le nouveau produit, l'efficacité clinique évaluée d'après la description des études cliniques, la classe d'âge de la population incluse dans les études cliniques, le type de bénéfice du médicament et le type des résultats cliniques.

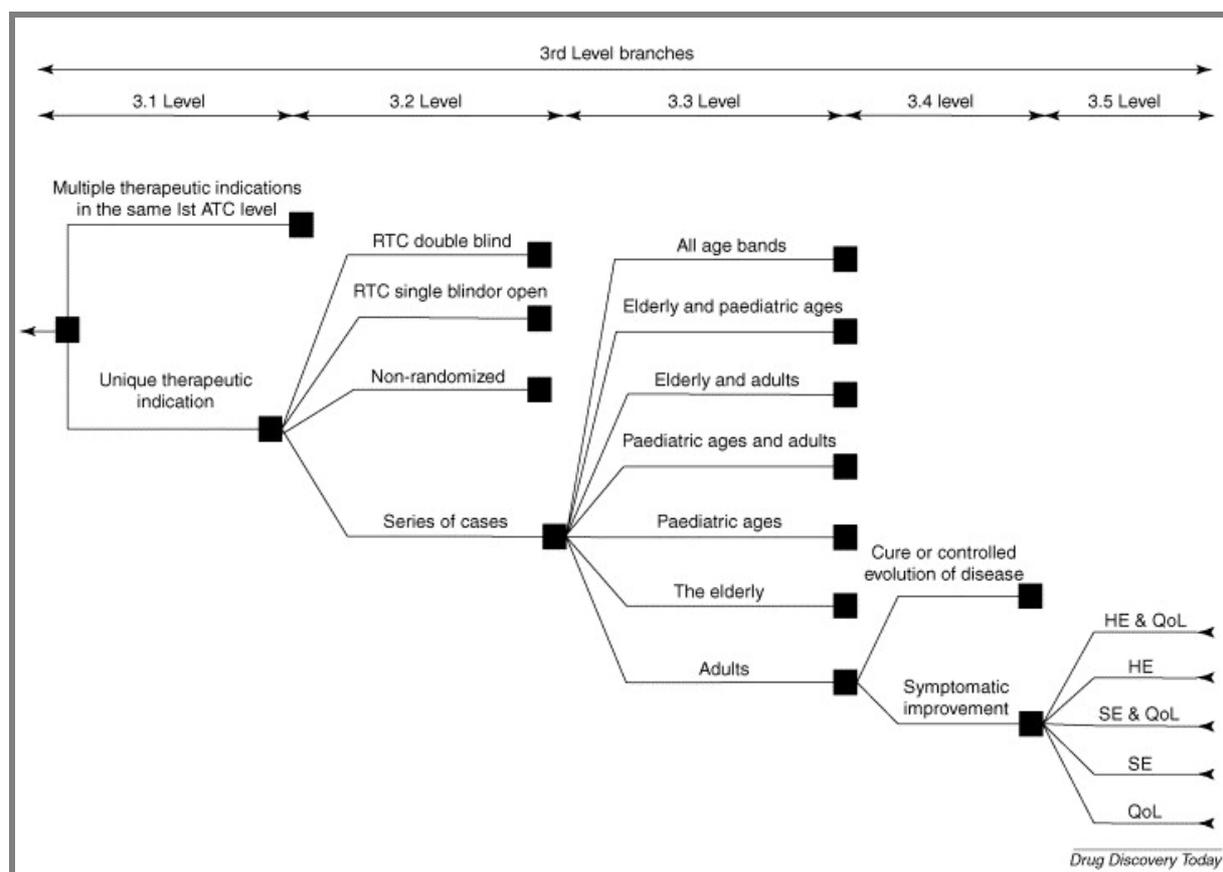


Figure 2.8 – Le développement final de la structure du IAA-*efficacy* : le troisième niveau d'après [Caprino et al, 2006]

La deuxième partie de l'algorithme correspond à l'**IAA-effectiveness**, c'est-à-dire à la quantification de l'efficacité réelle du nouveau médicament en base des résultats cliniques

réalisés après la mise sur le marché du produit. Donc, le score obtenu dans la première partie changera en dépendance des études cliniques disponibles après la commercialisation du médicament. L'absence des données cliniques sur l'efficacité réelle diminuera le score final de 50%. L'existence de ces données implique l'addition du score final d'IAA-effectiveness au score final d'IAA-efficacy (**Figure 2.9**).

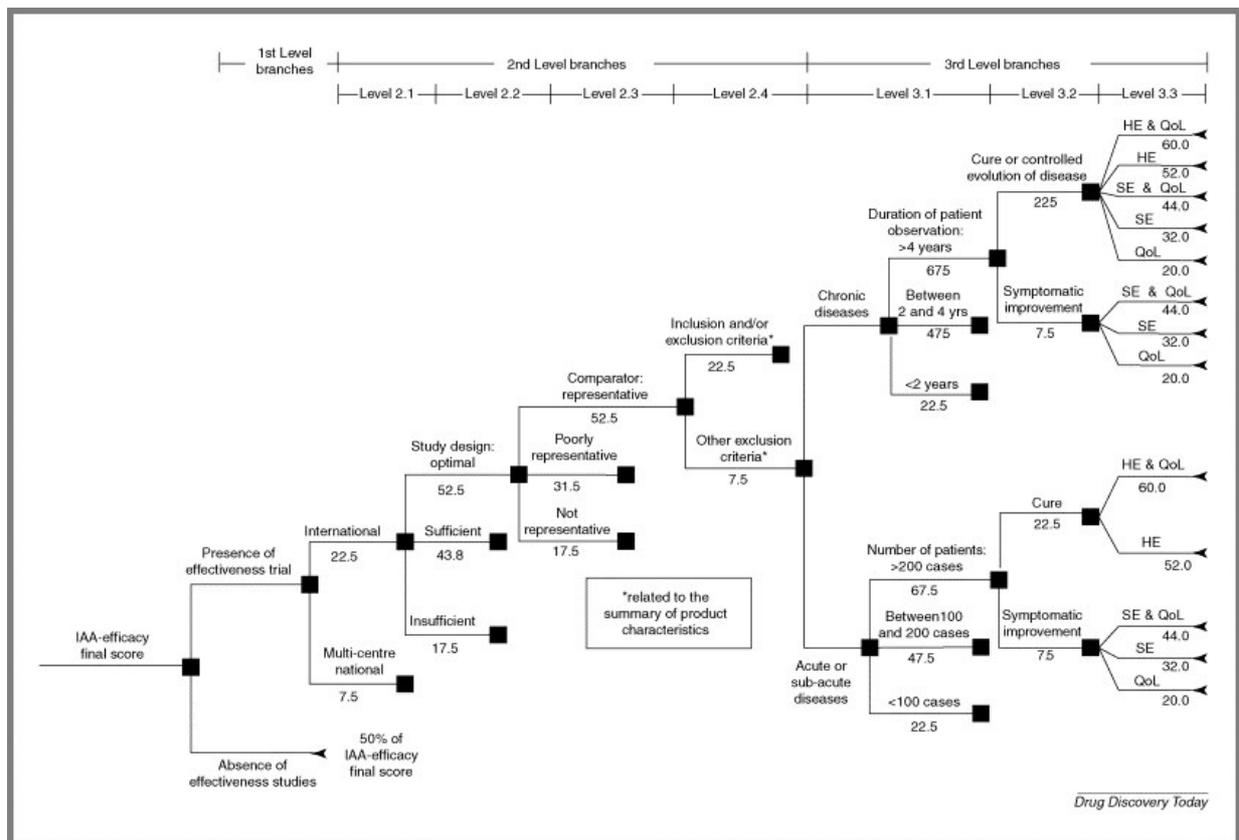


Figure 2.9 – Le développement final de la structure du IAA : la structure du IAA-effectiveness d'après [Caprino et al, 2006].

Le **deuxième niveau** de l'arbre IAA-effectiveness est divisé en quatre niveaux correspondant au volume des études cliniques réalisées, le modèle des études ou essais cliniques, l'appréciation du traitement de référence et les critères de sélection des patients inclus.

Le **troisième niveau** de l'arbre IAA-effectiveness différencie les maladies chroniques de celles aiguës ou sous-aiguës et il a trois sous-niveaux qui correspondent à la durée de l'observation des patients, l'effet du traitement sur la maladie (traitement, évolution contrôlée, amélioration symptomatique) et les critères d'évaluation d'effet du traitement.

Le score final total permet de juger l'innovation apportée par le nouveau produit en offrant la possibilité de positionner les nouveaux produits entre eux. Les pondérations pour chaque branche de l'arbre ont été établies par les auteurs et peuvent être modifiées. Les auteurs ont développé l'outil qui permet de quantifier l'innovation du nouveau médicament en base de l'algorithme décrit.

2.4.4 Conclusions sur l'appréciation de l'innovation pharmaceutique

Dans cette partie nous avons décrit l'innovation pharmaceutique telle qu'elle est perçue dans les différents pays. Dans certains pays l'innovation est caractérisée en termes de nouveauté chimique, dans d'autres pays, plutôt en termes d'impact thérapeutiques et, enfin, il y a des pays qui évaluent l'innovation en termes économiques. L'Autriche est le pays qui présente la description de l'innovation de la manière la plus détaillée.

Des efforts importants ont été réalisés par [Caprino et al, 2006] et [Motola et al, 2005] dans la quantification de l'innovation pharmaceutiques. Néanmoins le score final de l'algorithme IAA reste subjectif et dépend des coefficients de pondération attribués à chaque branche du chaque niveau donné par l'utilisateur.

2.5 LES FACTEURS QUI INFLUENCENT LA PRESCRIPTION DU NOUVEAU MEDICAMENT PAR LE MEDECIN

Il existe une multitude de facteurs qui peuvent influencer l'adoption du nouveau médicament qui arrive sur le marché par le médecin. Certains professionnels de santé resteront réticents assez longtemps, d'autres commenceront à prescrire le nouveau produit dès le premier mois de sa commercialisation.

Nous avons choisi de regrouper tous les facteurs en trois catégories principales : les caractéristiques individuelles du professionnel de santé, les facteurs externes qui influencent le choix de médecin et les facteurs pharmacologiques et biomédicaux.

2.5.1 Les caractéristiques individuelles

Les médecins se divisent en cinq catégories d'après le délai d'adoption de l'innovation : les pionniers, les innovateurs, la majorité précoce, la majorité tardive et les suiveurs [Auvray et al, 2003]. Les pionniers sont les premiers à adopter le nouveau produit. Ils sont suivis par les

innovateurs qui au début de la prescription ne possèdent pas encore assez de recul sur le nouveau produit. Les deux catégories suivantes adoptent l'innovation autour de la moyenne (la majorité précoce, la majorité tardive). Et la dernière catégorie correspond aux suiveurs, ceux qui ne veulent prendre que le minimum de risque et prescrivent le nouveau médicament en dernier.

Néanmoins, l'étude [Dybdahl *et al*, 2004] a montré que les médecins peuvent adopter assez rapidement certains nouveaux médicaments et plus tard les autres et leur décision est plutôt dépendante de traits personnels.

L'étude réalisée par les auteurs de [Jacoby *et al*, 2003] a montré que les facteurs internes clé qui influencent la prescription des nouveaux médicaments par les généralistes sont leur expérience clinique antérieure et le niveau de confiance dans leur rôle, le niveau de leur compétence dans le domaine clinique spécifique et leur attitude envers la prescription sensible au prix. La même étude a révélé que les médecins avec un niveau important d'expérience de prescription adoptent plus rapidement le nouveau produit. Par contre, l'étude [Dybdahl *et al*, 2005] n'a pas confirmé le lien entre le volume de prescription et l'adoption de l'innovation. Les généralistes attribuent leur prudence et le conservatisme à leurs traits personnels innés, la formation médicale, l'expérience clinique, ou à l'ensemble des trois facteurs.

Le degré d'adoption du nouveau produit dépend aussi de la catégorie des professionnels de santé, c'est-à-dire : les généralistes, les spécialistes, les médecins hospitaliers, les consultants.

Les auteurs de [Miren *et al*, 2001] ont présenté une étude qualitative permettant de comparer la prescription des nouveaux médicaments par les médecins généralistes et les spécialistes. Cette étude a montré que les spécialistes ont tendance d'utiliser les nouveaux médicaments dans leur propre spécialité. Généralement, ils ont besoins de deux-trois ans pour adopter le nouveau produit. Certains d'entre eux considèrent qu'un médicament est nouveau s'il est sur le marché moins de six ans. Pour les deux catégories des professionnels de santé la prescription du nouveau médicament dépend de la perception du risque du produit, mais dans la mesure plus importante pour les généralistes. Les spécialistes ont été plus décidés d'essayer un nouveau médicament si les traitements disponibles sont insatisfaisants car ils ne sont pas efficaces ou ils ne sont pas acceptables pour les patients. Quelques fois les médecins généralistes ont utilisé l'approche « d'essayer et de voir si ça marche » pour le nouveau médicament. Ils ont arrêté l'utilisation du médicament qui n'a pas été efficace pour les premiers patients ou qui a eu des effets indésirables inacceptables. Cette étude a montré que

généralement les spécialistes introduisent moins de médicaments que les généralistes et habituellement que les médicaments de leur spécialité.

L'étude de comparaison des délais d'adoption du nouveau médicament par les généralistes et les spécialistes réalisée par [Garjón *et al*, 2012] a permis de conclure que la durée médiane d'adoption du nouveau produit par les généralistes est de quatre à six mois pour la majorité des médicaments. De même les auteurs ont établi que le nouveau médicament est adopté plus rapidement par les spécialistes que par les généralistes.

Il existe d'autres paramètres qui influencent la prescription des nouveaux médicaments. Selon [Tamblyn *et al*, 2003] au Canada les généralistes masculins et les médecins diplômés des écoles médicales les plus récemment créées en province utilisent plus fréquemment les nouveaux médicaments. La même étude confirme la corrélation entre le volume de prescription et l'adoption du nouveau médicament. Pour les deux catégories de professionnels de santé, les généralistes et les spécialistes, ayant une forte proportion de personnes âgées dans sa pratique et un emplacement pratique en milieu rural ou éloigné, était associé un taux inférieur d'utilisation des nouveaux médicaments.

2.5.2 Les facteurs externes

Comme nous l'avons déjà mentionné plus haut, il existe certaines particularités dans le processus d'adoption des nouveaux médicaments par les différentes catégories de médecins. Mais il faut aussi noté que certaines catégories des médecins peuvent influencer d'autres dans l'adoption du nouveau médicament (*les collègues*).

Les auteurs de [Florentinus *et al*, 2009] ont établi que la prescription des spécialistes sert comme catalyseur pour les généralistes en les incitant de prescrire eux-mêmes les nouveaux médicaments. La prescription rapide des nouveaux produits par les spécialistes convainc les généralistes d'adopter aussi le produit. De même les collègues hospitaliers sont très influents aux yeux des généralistes surtout quand le jugement est difficile et complexe.

Un autre facteur externe qui influence la prescription des nouveaux produits est *l'industrie pharmaceutique*. Pour les consultants comme pour les généralistes les représentants des compagnies pharmaceutiques représentent une importante source d'information. Si les consultants apprennent des connaissances sur le nouveau produit souvent à travers leurs collègues à partir des essais cliniques, les généralistes généralement ne possèdent pas de connaissance sur le médicament avant sa mise sur le marché. Pour les

généralistes le matériel des compagnies pharmaceutiques représente souvent la seule source d'information avant la prescription [Miren et al, 2001].

Un autre acteur important dans la prescription du médicament est le *patient*. C'est un acteur puissant dans le choix du médicament [Mintzes et al, 2002; Prosser et al, 2003] qui a une influence importante, à travers ses sollicitations pour un médicament particulier, son confort et acceptabilité.

Enfin, la politique de santé joue un rôle important dans la prescription des médicaments et dépend du système de santé [Jacoby et al, 2003]. Elle varie d'un pays à l'autre. Les autorités de la santé fixent le taux de remboursement du médicament par la sécurité sociale, élément influent dans la prescription du médicament. Elle varie aussi en fonction des certains médicaments. Par exemple la politique d'utilisation rationnelle des antibiotiques a limité leur utilisation [Garjón et al, 2012]. Ainsi la presse peut avoir un grand impact sur l'adoption des certains médicaments par le médecin.

2.5.3 Les facteurs pharmacologiques et biomédicaux

Selon [Miren et al, 2001] les principaux facteurs qui influencent l'adoption de l'innovation sont l'efficacité perçue, le profil des effets indésirables, les interactions médicamenteuses et le dosage. Le dosage est surtout important dans le traitement des enfants et des personnes âgées. D'après la même étude une nouvelle classe de médicament est vue positivement, car elle semble offrir la possibilité d'avoir une option pour les patients pour lesquels les traitements existants sont insatisfaisants. De même la nouvelle option peut rendre possible une compétition de prix.

Dans le cas où le nouveau médicament est plus cher que les autres médicaments dans la même indication (et c'est souvent le cas), les médecins préfèrent généralement utiliser les alternatives moins chères, et le nouveau produit plus cher en cas d'échec des autres ou en cas d'effets indésirables causés par le traitement [Prosser et al, 2003].

L'analyse effectuée par [Garjón et al, 2012] a révélé d'autres facteurs pharmacologiques et biomédicaux qui influencent la prescription du nouveau médicament par le professionnel de santé. Les médecins donnent leur préférence aux médicaments avec un nouveau mécanisme d'action. Le champ de l'indication permet de prescrire fréquemment certains nouveaux médicaments, par exemple les antidépresseurs sont prescrits à la fois par les psychiatres et par les généralistes.

La durée de l'adoption du nouveau produit dépend dans une grande mesure du type de la maladie (chronique ou acute). Les maladies chroniques incitent à utiliser le nouveau médicament plus fréquemment que les maladies aiguës [Garjón et al, 2012].

2.5.4 Synthèse et conclusions sur les facteurs qui influencent la prescription du nouveau médicament par le médecin

Dans la section 2.5 nous avons présenté les facteurs qui peuvent influencer la prescription du nouveau produit par le médecin. Nous avons regroupé tous les facteurs en trois catégories qui sont montrées dans le **Tableau 2.2**. Les trois catégories correspondent aux facteurs internes ou caractéristiques individuelles des médecins, aux facteurs externes aux médecins, et aux facteurs pharmacologiques et biomédicaux qui sont propre au médicament.

Classification des facteurs	Facteurs susceptibles d'influencer la prescription du nouveau médicament par le médecin
Caractéristiques individuelles (facteurs internes)	<ul style="list-style-type: none"> • Niveau de confiance • Expérience clinique • Niveau de compétence dans le domaine clinique spécifique • Sensibilisation au coût des médicaments • Formation médicale • Milieu de la pratique (urbain, rural)
Facteurs externes	<ul style="list-style-type: none"> • Collègues • Industrie pharmaceutique (les consultants) • Patient • Politique de santé (taux de remboursement du médicament par la Sécurité Sociale)
Facteurs pharmacologiques et biomédicaux	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité perçue • Profil des effets indésirables

	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions médicamenteuses • Dosage • Prix • Mécanisme d'action
--	--

Tableau 2.2 – Les facteurs susceptibles d'influencer la prescription du nouveau médicament par le médecin.

Les deux premières catégories de facteurs sont plus subjectives, car elles sont surtout liées aux perceptions et attitudes du médecin, tandis que la troisième catégorie tient aux caractéristiques du médicament. Ces éléments sont à prendre en compte dans la conception et la visualisation de l'innovation pharmaceutique.

2.6 LES MOYENS GRAPHIQUES UTILISES POUR DELIVRER LES CONNAISSANCES MEDICALES

2.6.1 Les moyens utilisés par la revue Prescrire

La revue Prescrire utilise fréquemment des icônes qui résument les idées principales. Elle donne son appréciation globale indépendante sur le progrès thérapeutique apporté par chaque nouvelle spécialité qui correspond à la valeur absolue du médicament jugée sur sa balance bénéfices-risques, mais surtout sa valeur relative par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. Chaque appréciation (bravo, intéressant, apporte quelque chose, éventuellement utile, n'apporte rien de nouveau, la rédaction ne peut se prononcer et pas d'accord) est précédée de l'icône de Gaspard Bonhomme (**Figure 2.10**).

De même, la revue Prescrire utilise des icônes pour résumer les quatre niveaux d'informations fournies par les firmes pharmaceutiques :

- Information approfondie, détaillée et adaptée, des données non publiées jusqu'au conditionnement ;
- Information restreinte aux éléments administratifs et à des données publiées.
- Information minimale, limitée ou presque à des éléments administratifs.
- Rétention d'information.



BRAVO :

appréciation d'exception attribuée à un progrès thérapeutique majeur, d'efficacité et d'intérêt évidents dans un domaine où nous étions totalement démunis.



INTÉRESSANT :

apporte un progrès thérapeutique important mais avec certaines limites.



APPORTE QUELQUE CHOSE :

l'apport est présent mais limité ; il est à prendre en compte sans toutefois devoir bouleverser le domaine de la thérapeutique considéré.



ÉVENTUELLEMENT UTILE :

intérêt thérapeutique supplémentaire minime. Il y a peu d'arguments devant conduire à changer d'habitude de prescription en dehors de cas particuliers.



N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU :

il peut s'agir d'une nouvelle substance mais dans une classe déjà abondamment fournie et qui n'a pas d'intérêt clinique supplémentaire démontré ; ou bien, plus souvent, c'est une simple copie.



LA RÉDACTION NE PEUT SE PRONONCER :

nous réservons notre jugement dans l'attente d'une évaluation plus approfondie du médicament.



PAS D'ACCORD :

médicament qui ne présente aucun avantage évident mais qui a des inconvénients possibles ou certains.

© Prescrire Février 2011

Figure 2.10 - Cotation Prescrire des nouvelles substances et nouvelles indications
(Copie d'écran de <http://www.prescrire.org>)

Presque chaque rubrique de la synthèse du nouveau médicament est illustrée par des pictogrammes, surtout pour les effets indésirables. Il existe des icônes pour représenter les classes d'organes, par exemple les troubles pulmonaires grâce à des poumons, troubles cardiaques – cœur, troubles hépatiques – foie. Pour noter les éventuels risques, la revue utilise la pictogramme avec le point d'interrogation.

2.6.2 Les icônes dans la délivrance des connaissances auprès du médecin

2.6.2.1 Le langage iconique VCM

Pour faciliter la prescription des médicaments en toute sécurité par les médecins, les auteurs de [Lamy et al, 2008-1; Lamy et al, 2008-2] ont créé une nouvelle approche graphique, en proposant le langage iconique VCM (Visualisation des Connaissances Médicales) qui fournit un ensemble d'icônes médicales identifiant des signes, maladies, états physiologiques, habitudes de vie, médicaments et examens. Ce langage est basé sur une grammaire graphique combinatoire [<http://vcm.univ-paris13.fr/>].

Pour la conception du vocabulaire graphique VCM et de la grammaire combinatoire les auteurs ont sélectionné des attributs représentables graphiquement pour les maladies, signes, médicaments, etc., ont construit le vocabulaire, c'est-à-dire la liste des primitives graphiques représentant ces attributs, et ont défini les règles pour combiner ces primitives ensembles et créer des icônes. Les auteurs ont créé la grammaire pour assembler ces éléments graphiques dans des icônes faciles à lire (**Figures 2.11**, et **2.12**) en tenant compte des domaines de la science cognitive et de la vision humaine.

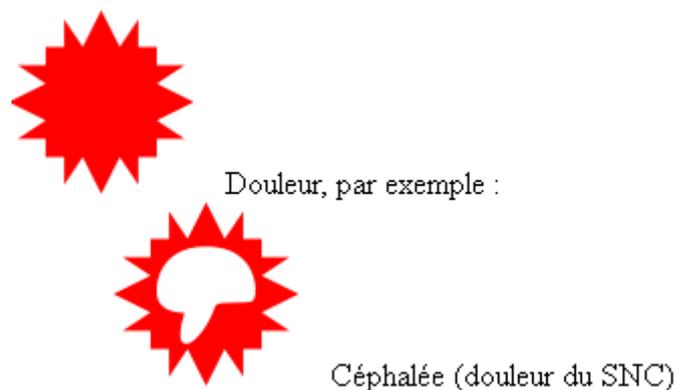


Figure 2.11 - Copie d'écran du didacticiel VCM décrivant les pathologies complexes, notamment la douleur.

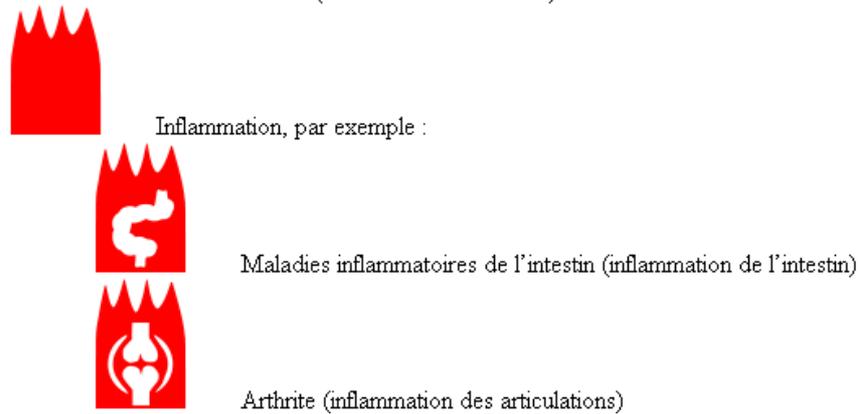


Figure 2.12 - Copie d'écran du didacticiel VCM décrivant les pathologies complexes, notamment l'inflammation.

Le Monsieur VCM permet d'illustrer l'information synthétique sur les propriétés des médicaments. La partie graphique permet d'illustrer trois catégories d'information : contre-indications, précaution d'emploi et effets secondaires.

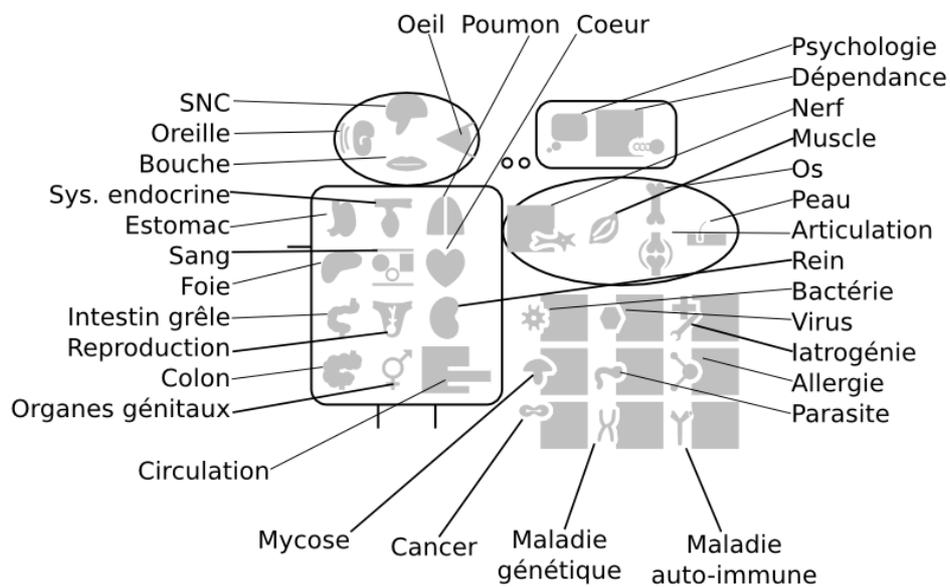


Figure 2.13 - Copie d'écran du didacticiel VCM représentant le bonhomme anatomique.

Le bonhomme anatomique (**Figure 2.13**) est divisé en cinq parties : la tête, les pensées, le tronc, le bras (qui représente l'ensemble des membres) et une partie extérieure au bonhomme pour les étiologies (des agents extérieurs : bactéries, virus, etc.).

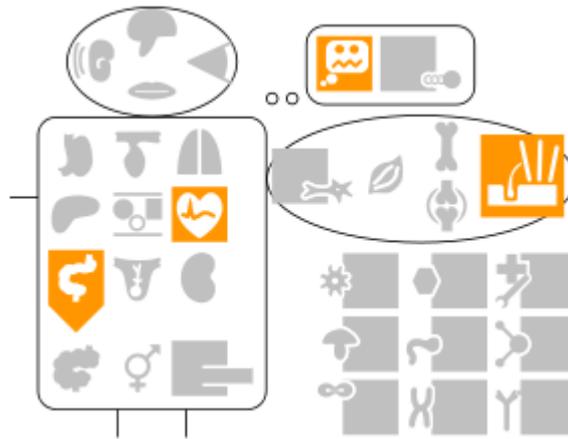


Figure 2.14 - Copie d'écran du didacticiel VCM représentant les effets indésirables d'un médicament.

La **Figure 2.14** représente un exemple des effets indésirables d'un médicament. Les antécédents sont représentés exactement comme les états du patient, mais en marron. Les risques de pathologies ou de symptômes sont représentés exactement comme les pathologies ou les symptômes, mais en orange.

2.6.2.2 Les icônes dans les systèmes de renseignements médicaux d'urgence

Pour faciliter l'interaction entre l'utilisateur et le système dans les urgences les auteurs de [Salman et al, 2012] ont proposé une interface qui contient des icônes. Ces icônes sont utilisées pour représenter des informations spécifiques telles que les antécédents médicaux familiaux, informations de contact, la traduction, la toxicomanie, les inspections requises, les requêtes et demandes, et les observations infirmières (**Figure 2.15**).

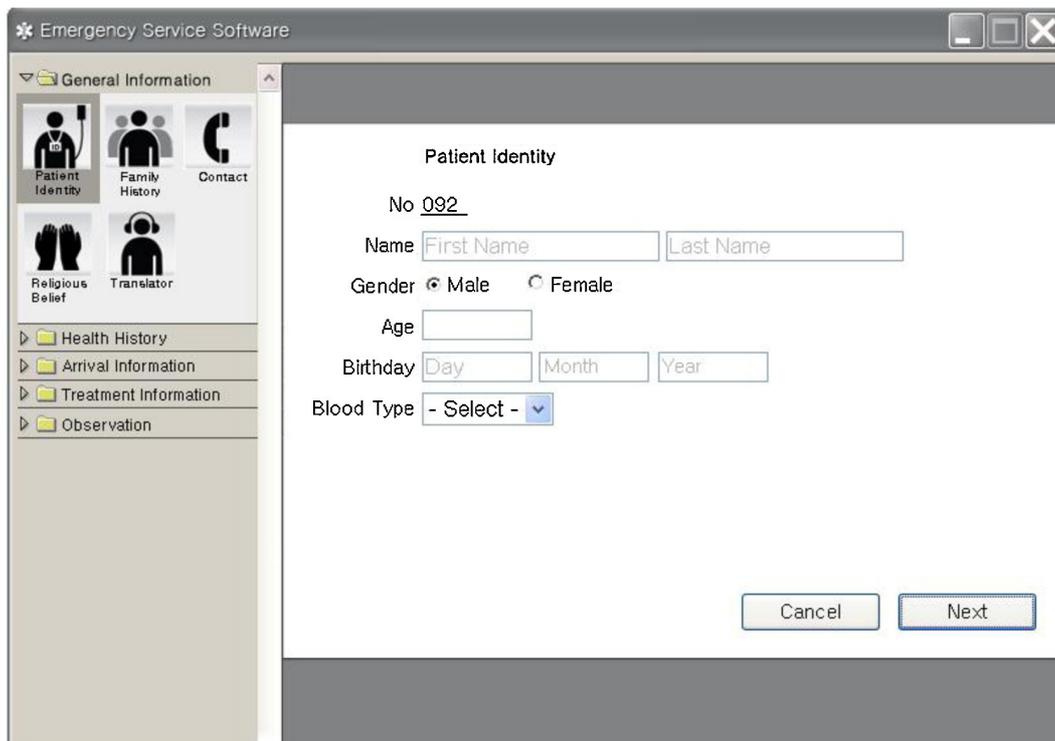


Figure 2.15 – Copie d’écran de l’interface finale pour le système médical d’urgence d’après [Salman et al, 2012].

2.6.3 Les bases de médicament

Pour faciliter la compréhension de l’information sur le médicament par des patients, la base de médicament Multum [<http://www.multum.com/>] utilise des icones.

- 
 - Do not stop taking atenolol without first talking to your doctor. Stopping suddenly may make your condition worse.
 - If you need to have any type of surgery, you may need to temporarily stop using atenolol. Be sure the surgeon knows ahead of time that you are using atenolol.
- 
 - Atenolol can cause side effects that may impair your thinking or reactions. Be careful if you drive or do anything that requires you to be awake and alert.
- 
 - Avoid drinking alcohol, which could increase drowsiness and dizziness while you are taking atenolol.

Figure 2.16 – Exemple de présentation de l’information sur Atenolol (Copie d’écran à partir de <http://www.multum.com/atenolol.htm>)

L'information sur le médicament est présentée d'après le plan du « Medication guide » de la FDA :

- Quelle est l'information la plus importante que je dois connaître sur le médicament ?
- Qu'est ce que c'est ?
- De quoi devrais-je discuter avec mon médecin avant la prise du médicament?
- Comment devrais-je prendre le médicament? etc.

Devant chaque idée présentée dans le cadre de ces rubriques, la base de médicament affiche une icône (quant c'est possible) (**Figure 2.16**). Un nombre limité d'icônes est utilisé par la base mais qui sont très faciles à comprendre.

Pour faciliter la bonne utilisation des médicaments injectables en milieu hospitalier (préparation, administration, stabilité et compatibilité) l'association française à but non lucratif Infostab [<http://www.infostab.fr/>] publie une base de données internationale concernant les stabilités et compatibilités des médicaments injectables, STABILIS [<http://www.stabilis.org>], traduite en 24 langues. Elle a été conçue dans un langage international à base de pictogrammes. Pour chaque classe pharmacologique il y a une icône attribuée (**Figure 2.17**).

La base de données contient :

- une série de monographies avec les informations suivantes disponibles pour chaque médicament :
 - noms commerciaux dans différents pays
 - stabilité en solution simple et en mélange (**Figure 2.18**)
 - facteurs affectant la stabilité
 - incompatibilités (**Figure 2.19**)
 - voies d'administration (**Figure 2.20**)
 - bibliographie de la molécule ;
- des listes récapitulatives
 - classification par voies d'administration
 - stabilité dans différents contenants (EVA, elastomères, etc.)
 - facteurs affectant la stabilité (contenant, température, lumière, etc.) ;
- un dictionnaire pour la traduction des pictogrammes ;
- une bibliographie.

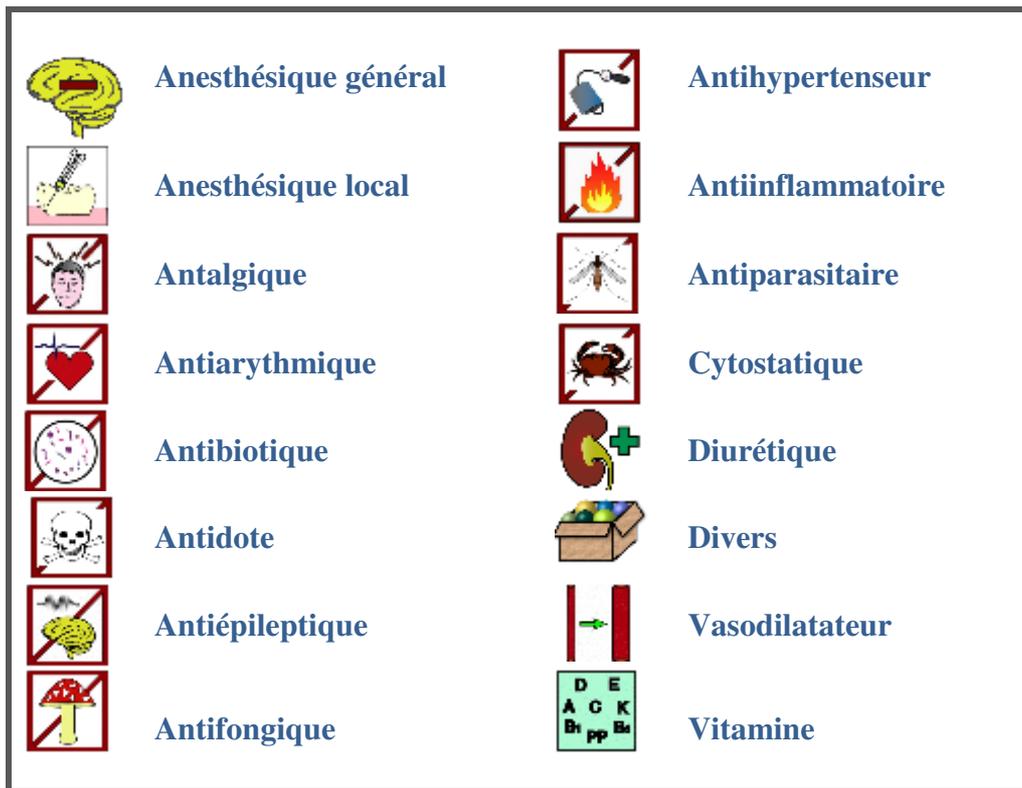


Figure 2.17 – Présentation de quelques classes pharmacologique dans STABILIS.

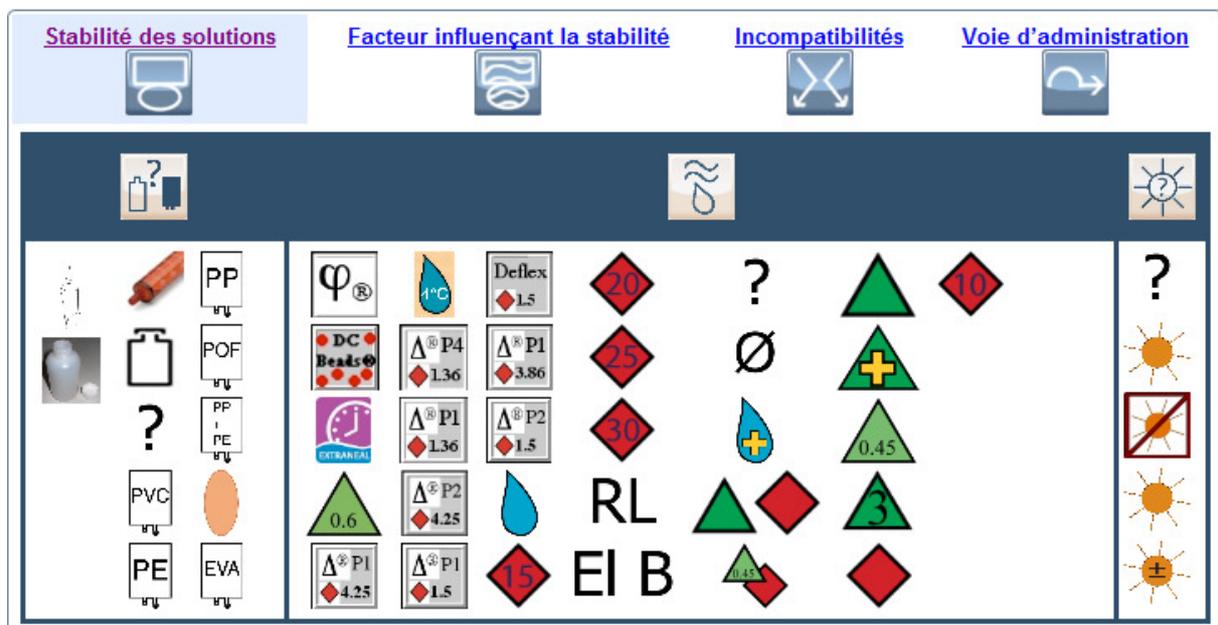


Figure 2.18 – Récapitulatif sur la stabilité dans différents contenants (d'après <http://www.stabilis.org>)

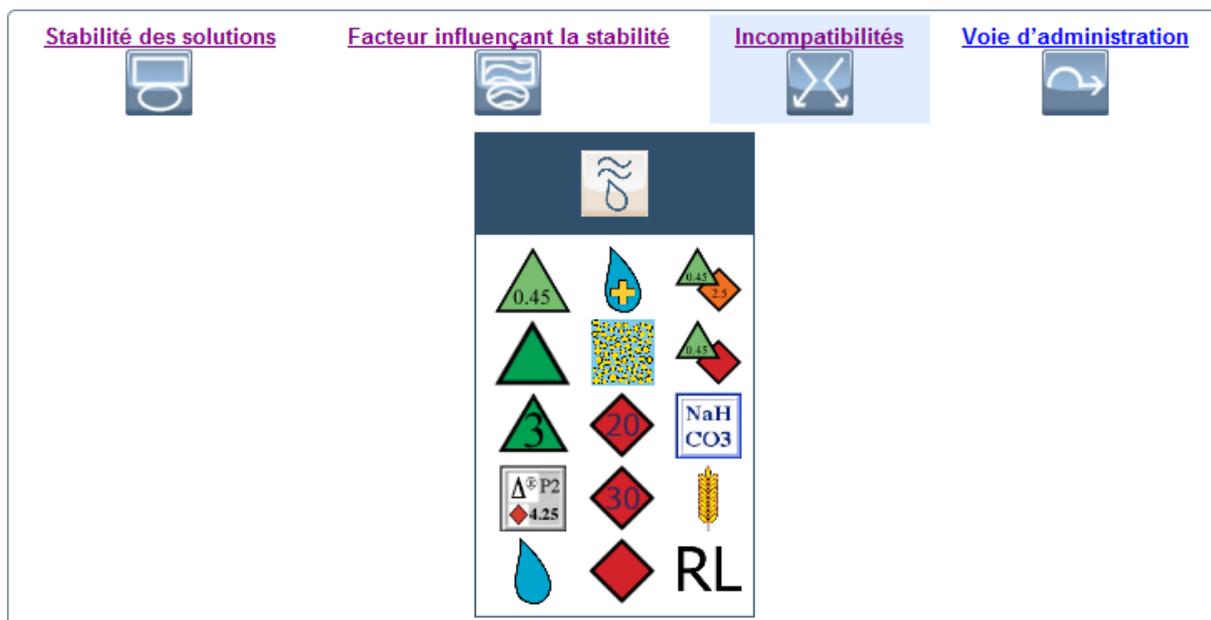


Figure 2.19 – Récapitulatif des incompatibilités (d'après <http://www.stabilis.org>)

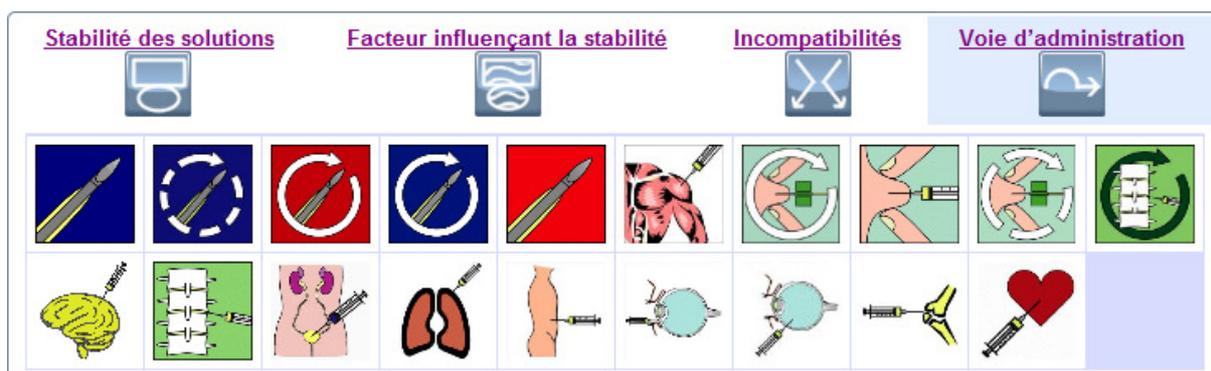


Figure 2.20 – Récapitulatif des voies d'administration (d'après <http://www.stabilis.org>)

Actuellement, le site de STABILIS est principalement orienté sur les aspects de stabilité et de compatibilité des médicaments injectables avec des informations d'actualité, des listes de publications et de posters ainsi que des liens vers des référentiels concernant les stabilités, des sites d'autres bases de données ou des journaux publiant sur le sujet.

2.6.4 Conclusions sur les moyens graphiques utilisés pour délivrer les connaissances auprès du professionnel de santé

Les moyens graphiques sont des éléments importants à prendre en compte dans la présentation des connaissances sur le médicament, car ils permettent au médecin de repérer plus rapidement les informations qu'il cherche. De même, à l'aide des différents moyens graphiques (icônes, couleurs, etc.), le médecin peut se faire une image globale sur les aspects qui l'intéresse.

2.7 CONCLUSIONS

Dans ce chapitre nous avons réalisé un état de l'art dans cinq domaines qui sont liés à la veille sur les innovations pharmaceutiques.

Nous avons d'abord décrit le processus de veille et ses typologies. Ensuite nous avons présenté les différents outils de veille. Le processus de veille dans le domaine thérapeutique est complexe, car le volume de l'information est important. Le médecin peut choisir les outils qui sont mieux adaptés à ses besoins. Au moment actuel les outils « standards » de veille ne permettent pas de distinguer clairement l'information « utile » sur un nouveau produit pharmaceutique.

Puis nous avons présenté les plus importantes sources d'information sur le médicament dans le monde. La multitude de ces sources, l'hétérogénéité des contenus et les moments de leur apparition dans la vie du médicament, rend très difficile le repérage des éléments-clé. Malheureusement toutes les sources mentionnées dans ce chapitre ne sont pas réutilisables pour notre travail. Pour garder une attitude la plus factuelle possible et ainsi être le moins contestable possible, nous avons choisi de n'utiliser que les sources officielles, ce qui exclut des analyses indépendantes comme celles effectuées par la Revue Prescrire. Comme nous nous intéressons aux sources disponibles au moment de la mise sur le marché du médicament, nous ne pouvons pas utiliser les guides de bonnes pratiques, les méta-analyses et l'information issue de pharmacovigilance. Les résultats des essais cliniques ne sont pas utilisables directement, car ils ne sont pas synthétiques. Par contre, ils pourraient être utilisés comme le dernier niveau de granularité dans l'outil de visualisation de l'innovation pharmaceutique.

Ensuite nous avons décrit l'innovation pharmaceutique telle qu'elle est décrite dans différents pays, dans le but de recueillir les éléments les plus pertinents qui pourraient participer à la conception du modèle. Pour la modélisation de la partie qui tient de la nouveauté du médicament nous allons réutiliser les éléments de base présents dans plusieurs

pays, tels que « nouvelle molécule, nouvelle association, nouveau dosage, nouvelle molécule, etc ». D'autres informations ne seront pas utilisés, tels que nouveau sel, nouveau fabricant qui persistent dans le système américain. Il y aura aussi d'autres éléments importants à rajouter suite aux études supplémentaires que nous allons réaliser dans le chapitre suivant. Dans les sources analysées, nous avons constaté que le plus souvent le nouveau médicament est surtout évalué en termes d'efficacité et de sécurité. Nous estimons que ce n'est pas forcément suffisant et car d'autres aspects du médicament sont sans doute à prendre en considération.

Ensuite nous avons étudié les facteurs qui peuvent influencer la prescription du nouveau produit par le médecin. Il est indispensable de connaître ces éléments pour appréhender la dynamique de propagation d'une innovation et de les prendre éventuellement en compte lors de la création de l'outil de visualisation de l'innovation pharmaceutique. Nous allons nous intéresser aussi aux facteurs pharmacologiques et biomédicaux liés au nouveau médicament. Ils seront utiles dans la présentation des connaissances sur le nouveau produit. Nous n'allons pas exploiter les deux premières catégories des facteurs (facteurs internes et facteurs externes), car elles sont beaucoup plus subjectives tenant compte de l'environnement et des caractéristiques personnelles du médecin.

Enfin nous avons étudié les moyens graphiques utilisés dans la santé pour connaître les éléments les plus importants à prendre en compte dans la visualisation des principales caractéristiques d'un nouveau médicament. Dans la création de l'interface nous allons tenir compte des études réalisées antérieurement pour proposer une interface simple à manipuler et claire. Nous allons utiliser des attributs graphiques qui permettent d'alléger l'interface, tels que les couleurs et les icônes.

Dans le chapitre suivant nous allons concevoir le modèle conceptuel qui permettra de décrire l'innovation apportée par un nouveau médicament en exploitant au maximum les éléments-clé.

CHAPITRE 3

Construction de cartes conceptuelles pour une description précise et objective des innovations pharmaceutiques

3.1 INTRODUCTION ET OBJECTIFS

Quand un nouveau médicament ou une nouvelle présentation d'un médicament arrive sur le marché, les médecins doivent être en mesure de déterminer s'il est susceptible d'être plus utile pour le traitement de leurs patients que les alternatives déjà disponibles, et s'il est susceptible de modifier leur pratiques de traitement. Il est difficile pour les médecins de se faire une opinion sur un nouveau médicament. L'industrie pharmaceutique, grâce à la publicité des médicaments, a une influence prédominante et pas toujours objective. Les analyses de l'information officielle sur un nouveau produit fabriqué demandent un effort considérable. Cette information se trouve dans différents types de documents : (i) le résumé des caractéristiques produit (RCP), (ii) les RCP d'autres médicaments utilisés dans la même indication, (iii) le rapport d'évaluation du nouveau médicament publié par les agences nationales du médicament.

Les monographies ont une structure standardisée qui ne varie que très légèrement d'un pays à l'autre. Elles contiennent les sections sur la composition, voie d'administration, indications, contre-indications, effets indésirables, pharmacodynamie, pharmacocinétique, etc. Néanmoins, la nature de la nouveauté du nouveau médicament n'est pas clairement spécifiée dans la monographie et la monographie ne fournit pas de comparaison avec les médicaments existants dans la même indication. Les monographies offrent suffisamment d'information pour la prescription en toute sécurité d'un médicament donné, mais très peu d'information pour permettre au médecin de développer une stratégie thérapeutique.

Lors de l'évaluation d'un nouveau produit pharmaceutique par rapport aux traitements existants, les médecins doivent d'abord identifier l'ensemble des médicaments utilisés pour une indication donnée, puis étudier les monographies de chaque médicament de l'ensemble, section par section, en comparant les propriétés de chaque médicament avec celles du nouveau médicament. Ce processus exige beaucoup de temps et il est irréaliste de considérer qu'il puisse être mis en pratique par les praticiens.

Les agences nationales et internationales du médicament (EMA [<http://www.ema.europa.eu/ema/>], ANSM [<http://ansm.sante.fr/>], HAS [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil], la FDA [<http://www.fda.gov/>]) publient des rapports d'évaluation pour chaque nouveau produit. Généralement ces rapports contiennent une comparaison du nouveau médicament avec d'autres médicaments dans la même indication, des conseils pour approbation, ainsi qu'un aperçu du programme clinique, les données d'efficacité, les résultats de sécurité, les doses recommandées, et des informations pour l'utilisation chez des populations spécifiques. Ces rapports concluent souvent avec un indice de nouveauté du médicament propre au pays (par exemple en France, le Service Médical Rendu du médicament), qui classe l'innovation en tant que majeur, important ou mineur.

Très peu de médecins lisent ces rapports d'évaluation, car ils ont tendance à être longs et fastidieux à lire. De même le plus souvent, ils se focalisent sur des comparaisons de l'efficacité du nouveau produit avec d'autres médicaments pour une indication donnée, les aspects liés à la sécurité ou à la facilité d'utilisation étant décrits de façon moins détaillée et pouvant même être complètement ignorés. Des améliorations de l'étiquetage (drug labelling) des médicaments ont été proposées par [Alexander et al, 2011], pour offrir aux patients et aux médecins une meilleure information, y compris les résultats des études comparant l'efficacité. D'autres auteurs [Stafford et al, 2009] ont mis en évidence les problèmes dus à un manque d'information concernant la valeur de l'innovation apportée par le nouveau médicament après la mise sur le marché. L'efficacité des « drug fact boxes » créées pour communiquer des informations sur les bénéfices et les effets indésirables des médicaments a été évaluée expérimentalement par [Schwartz et al, 2009]. Les résultats obtenus sont encourageants, mais cette approche vise essentiellement les patients et pas les médecins. Une description exhaustive, mais facile à lire des différents aspects d'une innovation pharmaceutique est nécessaire. Il faut donc développer de nouveaux outils permettant aux médecins et autres professionnels de santé à comprendre les principales caractéristiques d'un nouveau produit et son impact clinique à la fois rapidement et facilement. Ceci demande de fournir au médecin la

sélection et la structuration des items élémentaires d'information pour chaque innovation pharmaceutique.

L'objectif de ce chapitre est d'identifier ces éléments d'information et de construire et valider un modèle conceptuel incluant les aspects essentiels d'un nouveau médicament qui doit être présenté aux médecins.

Nous décrivons d'abord les méthodes utilisées pour la sélection et la modélisation de l'information sur les nouveaux médicaments et proposons ensuite des cartes conceptuelles qui définissent le modèle final. Les résultats obtenus ont donné lieu d'abord à la communication [Iordatii et al, 2011-2], puis à la publication [Iordatii et al, 2013] dans une revue internationale.

3.2 METHODES

3.2.1 Démarche générale

Nous avons d'abord construit avec nos encadrants un modèle conceptuel initial des innovations pharmaceutiques basé sur leurs expériences en matière de modélisation de l'information sur le médicament [Milstein et al, 1995], [Séné et al, 1995], [Coste et al, 1998], [Liu et al, 1998], [Venot et al, 1999], [Duclos et al, 2000], [Duclos et al, 2004]. Nous avons ensuite affiné ce modèle, en utilisant un échantillon aléatoire de 40 nouveaux produits pharmaceutiques qui ont été récemment approuvés par les autorités nationales du médicament en France. Nous avons analysé les rapports d'évaluation de la HAS et les RCP de ces médicaments, ainsi que ceux d'autres médicaments dans la même indication, avec lesquels ils ont été comparés. Enfin, nous avons utilisé un autre échantillon de 20 nouveaux médicaments en provenance de la même source afin de déterminer si le modèle était suffisamment exhaustif.

3.2.2 Choix des médicaments utilisés dans la construction du modèle

Tout d'abord nous avons étudié les rapports d'évaluation pour 40 médicaments parmi les 170 qui ont été approuvés par les autorités françaises d'évaluation des médicaments entre Janvier 2008 et Janvier 2011. Ces médicaments sont présentés dans le **Tableau 3.1**. Ils ont été sélectionnés de manière aléatoire, mais en tenant compte du nombre total de nouveaux médicaments dans chaque discipline médicale et de la nature de l'innovation pharmaceutique

indiquée dans le titre du rapport d'évaluation. De cette façon, nous avons été en mesure d'obtenir un échantillon de médicaments avec des innovations de différentes natures (nouvelle molécule, nouvelle association, une nouvelle forme pharmaceutique, etc.) pour une utilisation dans des diverses spécialités médicales (par exemple : la cardiologie, l'endocrinologie). Nous avons exclu les vaccins, qui sont développés par des techniques de génie biologique et ne peuvent pas être décrits de la même manière et les médicaments utilisés dans le diagnostic, qui sont utilisés presque exclusivement par des radiologues.

Les médicaments utilisés dans la conception du modèle ont inclus un médicament de chacune des spécialités médicales suivantes: allergologie, endocrinologie, gastroentérologie, gynécologie, hématologie, immunologie, insomnie, métabolisme, néphrologie, ophtalmologie, médecine d'urgence et urologie. Les médicaments utilisés pour la conception du modèle ont également inclus deux médicaments de chacune des spécialités médicales suivantes: antalgie, cardiologie, dermatologie, hépatologie, maladies rares, neurologie, psychiatrie et rhumatologie et trois médicaments provenant d'oncologie, diabétologie, maladies infectieuses et pneumologie.

Les quarante nouveaux produits pharmaceutiques ont été repartis d'après la nature de l'innovation de la manière suivante : quatorze nouvelles indications, onze nouvelles molécules, cinq nouvelles associations, cinq nouvelles formes pharmacologiques, deux nouvelles présentations des médicaments connus (ex : Epipen® qui inclut un nouveau auto-injecteur), deux nouvelles données et un nouveau dosage.

Spécialités médicales	Dénomination Commune Internationale, nom commercial, dosage et forme
allergologie	Pollen de graminée - Grazax® 75,000 SQ-T, lyophilisat oral
antalgie	Citrate de fentanyl - Instanyl® 50µg/dose, 100µg/dose et 200µg/dose, solution pour pulvérisation nasale
	Citrate de fentanyl - Durogesic® 12 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h dispositif transdermique
oncologie	Azacitidine - Vidaza® 25 mg/ml, poudre pour suspension injectable
	Chlorhydrate de topotécan - Hycamtin® 0,25 mg, gélule
	Chlorhydrate de doxorubicine - Caelyx® 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV
cardiologie	Hémifumarate d'aliskiren et hydrochlorothiazide – Rasilez HCT® 150 mg/12,5 mg; 150 mg/25 mg; 300 mg/12,5 mg; 300 mg/25 mg, comprimé pelliculé
	Bivalirudine - Angiox® 250 mg, poudre pour solution à diluer pour solution injectable IV ou pour perfusion
dermatologie	Ustekinumab - Stelara® 45 mg, solution injectable SC

Spécialités médicales	Dénomination Commune Internationale, nom commercial, dosage et forme
	Etanercept - Enbrel® 25mg/0,5ml and 50mg/1ml, seringues préremplies, 25 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable, 25 mg and 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable
diabétologie	Sitagliptine et chlorhydrate de metformine - Janumet® 50 mg/850 mg and 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé
	Chlorhydrate de pioglitazone et glimepiride - Tandemact® 30 mg/2 mg and 30 mg/4 mg, comprimé
	Insuline glargine - Lantus® 100 unités/ml solution injectable in flacon or cartouches or stylo pré-rempli
endocrinologie	Follitropine alfa - Pergoveris® 150 UI/75 UI, poudre et solvant pour solution injectable
gastro-entérologie	Esoméprazole magnésium - Inexium® 10 mg, granulé gastro-resistante pour suspension buvable
gynécologie	Ulipristal acétate - Ellaone® 30 mg, comprimé
hématologie	Rituximab - Mabthera® 100 mg and 500 mg, solution à diluer pour perfusion IV
hépatologie	Ribavirine - Rebetol® 200 mg, gélule
	Peginterféron alfa-2a - Pegasys® 135 µg and 180 µg, solution injectable dans seringue pré-remplie
immunologie	immunoglobuline humaine - Subcuvia® 160 g/l, solution injectable
maladies infectieuses	Efavirenz and emtricitabine and fumarate de ténofovir disoproxil - Atripla® 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé
	Acetate de caspofungine - Cancidas® 50 mg et 70 mg, poudre pour perfusion
	Chlorhydrate de moxifloxacine - Izilox® 400 mg/250 ml, solution pour perfusion
insomnie	Mélatonine - Circadin® 2 mg, comprimé à libération prolongée
maladies rares	Canakinumab - Ilaris® 150 mg, poudre pour solution injectable
	Inhibiteur de la C1 estérase humaine - Berinert® 500U, poudre et solvant pour solution injectable IV/perfusion
métabolisme	Tocofersolan - Vedrop® 50 mg/ml, solution buvable
néphrologie	Calcium acetate - Phosphosorb® 660 mg, comprimé pelliculé
neurologie	Chlorhydrate de ropinirole – Requip LP® 2 mg, 4 mg and 8 mg, comprimé à libération prolongée
	Toxine botulinique de type A - Botox® 50 units/vial, 100 units/vial and 200 units/vial, poudre pour solution injectable
ophtalmologie	Chlorhydrate de lévocabastine - Levofree® 0,05 %, collyre en solution en récipients unidoses
pneumologie	Montelukast sodique - Singulair® 4 mg, comprimé à croquer
	Ambrisentan - Volibris® 5 mg and 10 mg, comprimé pelliculé
	Bosentan – Tracleer® 62,5 mg and 125 mg, comprimé pelliculé
psychiatrie	Chlorhydrate de méthylphénidate – Quasym LP® 10 mg, 20 mg and 30 mg, gélule à libération modifiée
	Aripiprazole - Abilify® 5 mg, 10 mg and 15 mg, comprimé; 10 mg and 15 mg, comprimé orodispersible

Spécialités médicales	Dénomination Commune Internationale, nom commercial, dosage et forme
rhumatologie	Tocilizumab - Roactemra® 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV
	Acide zolédronique - Aclasta® 5 mg, solution injectable pour perfusion IV
médecine d'urgence	Epinephrine - Epipen® 0,15 mg/0,3 ml and 0,30 mg/0,3 ml, solution pour injection en injecteur pré-rempli
urologie	Solifénacine succinate – Vesicare® 5 mg and 10 mg, comprimé pelliculé

Tableau 3.1 - Les 40 médicaments utilisés pour la conception des cartes conceptuelles

Ensuite nous avons utilisé un autre échantillon aléatoire de 20 médicaments de la liste de 170 nouveaux médicaments approuvés par les autorités françaises du médicament entre Janvier 2008 et Janvier 2011. Ces médicaments sont présentés dans le **Tableau 3.2**. Ils ont été utilisés pour déterminer si les principales caractéristiques innovantes de ces médicaments pourraient être décrites avec le modèle.

Spécialités médicales	Dénomination Commune Internationale, nom commercial, dosage et forme
antalgie	Citrate de fentanyl - Effentora® 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg, et 800 µg, comprimé gingival
oncologie	Lapatinib - Tyverb® 250 mg, comprimé pelliculé
	Ditartrate de vinorelbine – Navelbine® 20 mg and 30 mg, capsule molle
cardiologie	Olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide -Alteisduo® 40 mg/12,5mg and 40 mg/25mg, comprimé pelliculé
	Rivaroxaban - Xarelto® 10 mg, comprimé pelliculé
	Enalapril maléate et chlorhydrate de lercanidipine -Zanextra® 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé
dermatologie	Calcipotriol et bétaméthasone - Xamiol® 50 µg/0,5 mg/g, gel
diabétologie	Sitagliptine - Januvia® 100 mg, comprimé pelliculé
endocrinologie	Chlorhydrate de cinacalcet - Mimpara® 30 mg, 60 mg and 90 mg, comprimé pelliculé
gastro-entérologie	Bromure de méthylnaltrexone - Relistor® 12 mg/0,6 ml, solution pour injection
	Esoméprazole magnésium – Inexium® 40 mg, poudre pour solution injectable IV ou pour perfusion
maladies infectieuses	Doripénèm - Doribax® 500 mg, poudre pour perfusion
	Lopinavir et ritonavir - Kaletra® 100/25 mg, comprimé pelliculé
neurologie	Rufinamide - Inovelon® 100 mg, 200 mg, and 400 mg, comprimé

Spécialités médicales	Dénomination Commune Internationale, nom commercial, dosage et forme
	pelliculé
	Lévétiracétam - Keppra® 100 mg/ml, solution buvable
ophtalmologie	Brinzolamide et timolol – Azarga® 10 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en suspension
pneumologie	Bosentan - Tracleer® 32 mg, comprimé dispersible
psychiatrie	Agomélatine - Valdoxan® 25mg, comprimé pelliculé
	Olanzapine pamoate - Zypadhera® 210 mg, 300 mg and 405 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
rhumatologie	Acide zolédronique – Aclasta® 5 mg, solution pour perfusion

Tableau 3.2 - Les 20 médicaments utilisés pour l'analyse de la complétude du modèle

Les 20 médicaments sélectionnés pour l'analyse de la complétude du modèle ont inclus un médicament de chacune des spécialités médicales suivantes: dermatologie, diabétologie, antalgie, endocrinologie, ophtalmologie, pneumologie et rhumatologie. Ils ont également inclus deux médicaments de chacune des spécialités médicales suivantes: oncologie, gastro-entérologie, maladies infectieuses, neurologie et psychiatrie et trois médicaments dans la spécialité de cardiologie.

Les vingt médicaments de cet ensemble ont été repartis d'après leur nature de l'innovation de la manière suivante : un nouveau dosage, deux nouvelles formes, deux nouvelles présentations, trois nouvelles associations, six nouvelles indications et six nouvelles molécules.

3.2.3 Conception du modèle de l'innovation pharmaceutique

Première étape : Un ensemble initial d'axes d'innovation a d'abord été déterminé. Pour chaque axe, un ensemble d'items correspondant à des informations importantes pour un médecin qui veut savoir si un nouveau médicament peut être utile dans sa pratique quotidienne a été sélectionné.

Deuxième étape : Ensuite nous avons complété progressivement le modèle en lisant le contenu (i) des rapports d'évaluation édités par des experts de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de la Santé pour chacun des 40 nouveaux produits pharmaceutiques et (ii) des RCP, validés par le Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de

Santé, pour chaque nouveau médicament. De même nous avons utilisé les RCP des médicaments auxquels le nouveau médicament est comparé dans le rapport d'évaluation pour les items de l'impact et les RCP de tous les médicaments de l'arsenal thérapeutique pour les items de la nouveauté. Quand nous identifions des nouveaux items qui n'étaient pas représentés dans le modèle, nous les rajoutons au modèle.

Les rapports d'évaluation contiennent l'information concernant les données pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques et des données cliniques relatives à l'efficacité et la tolérance y compris le rapport bénéfice/risque du produit. De même ces rapports contiennent de l'information sur le type de l'innovation (ex : une nouvelle association, une nouvelle formulation ou un nouveau dosage).

Les RCP sont disponibles à partir des bases de médicament¹²³. Ils ont été utilisés pour comparer les différentes propriétés du nouveau médicament avec celles de l'arsenal thérapeutique : classe pharmacologique, pharmacodynamie, contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, effets indésirables, posologie et mode d'administration, surdosage.

Nous avons choisi pour représenter l'information à propos de l'innovation pharmaceutique avec les cartes conceptuelles, qui sont utilisées pour représenter des modèles de connaissances [Coffey et al, 2006], en particulier dans la construction d'ontologies [Castro et al, 2006]. La représentation graphique de ces cartes conceptuelles a été générée avec le logiciel FreeMind⁴. Il faut souligner que, pour les médicaments ayant plusieurs indications, on construit une carte conceptuelle pour chaque indication. Pour les médicaments pour lesquels il n'y avait aucune étude directe de comparaison disponible, nous nous sommes appuyés sur les conclusions des experts de la Commission de Transparence.

3.2.4 Analyse de la complétude du modèle

L'objectif a été de vérifier que toutes les caractéristiques importantes pour décrire l'innovation d'un nouveau produit pharmaceutique sont couvertes par le modèle.

Pour chacun des 20 médicaments utilisés pour l'analyse de la complétude du modèle, nous avons étudié les rapports d'évaluation et les RCP en utilisant la même méthodologie que

¹ Thériaque: <http://www.theriaque.org>

² Banque Claude Bernard BCB: <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherSite>

³ Vidal Expert: <http://www.vidal.fr/les-produits-professionnels/vidal-expert>

⁴ FreeMind : http://freemind.sourceforge.net/wiki/index.php/Main_Page

dans la conception du modèle. L'objectif a été de voir si le modèle était adéquat pour la représentation de l'ensemble des informations liées à l'innovation ou s'il fallait ajouter des nouveaux éléments.

3.3 RESULTATS

3.3.1 Trois axes pour la description de l'innovation pharmaceutique

Nous suggérons que les nouveaux produits pharmaceutiques doivent être décrits selon trois axes :

- Le contexte d'utilisation du nouveau produit pharmaceutique. Ici il faut décrire le problème de santé et tous les autres traitements disponibles pour le même problème de santé.
- La nouveauté du nouveau produit pharmaceutique. Différents aspects doivent être pris en considération notamment les aspects chimiques, pharmacologiques et pharmaceutiques.
- L'impact du nouveau produit pharmaceutique. Il faut décrire séparément l'impact du nouveau médicament en termes d'efficacité, sécurité et facilité d'utilisation par rapport à d'autres médicaments de l'arsenal thérapeutique.

3.3.2 Modélisation du contexte médical d'utilisation du nouveau produit pharmaceutique

Le modèle du contexte médical est présenté dans la **Figure 3.1**.

L'innovation thérapeutique peut être définie comme une nouvelle alternative thérapeutique pour traiter un problème de santé pour lequel il existe déjà un arsenal thérapeutique. Le traitement peut cibler une maladie, un symptôme ou un facteur de risque.

Selon les effets du médicament, il existe différents types de traitement:

- Curatif ; le médicament élimine la cause de la maladie (par exemple les antibiotiques).
- Symptomatique ; le médicament soulage les symptômes liés à un état pathologique (par exemple les analgésiques).

- Substitutif ; le médicament remplace un constituant naturel déficient dans l'organisme (par exemple l'insuline pour les diabétiques).
- Préventif, le médicament est administré à des sujets sains comme une mesure préventive contre une future maladie ou pour modifier temporairement un processus physiologique (par exemple les contraceptifs).

Le **Tableau 3.3** donne les sources d'information pour chaque item du contexte d'utilisation où on peut trouver sa valeur pour un médicament donné.

Les indications exactes et les modalités d'utilisation du médicament sont précisées dans le label du médicament. L'arsenal thérapeutique pour une affection particulière se compose de tous les médicaments prescrits dans cette indication. Ces médicaments peuvent appartenir à la même classe pharmaco-thérapeutique ou pas.

La **Figure 3.2** donne à titre d'exemple la carte conceptuelle construite pour Efient® (chlorhydrate de prasugrel, 10 mg, comprimés pelliculés). Efient®, en association avec

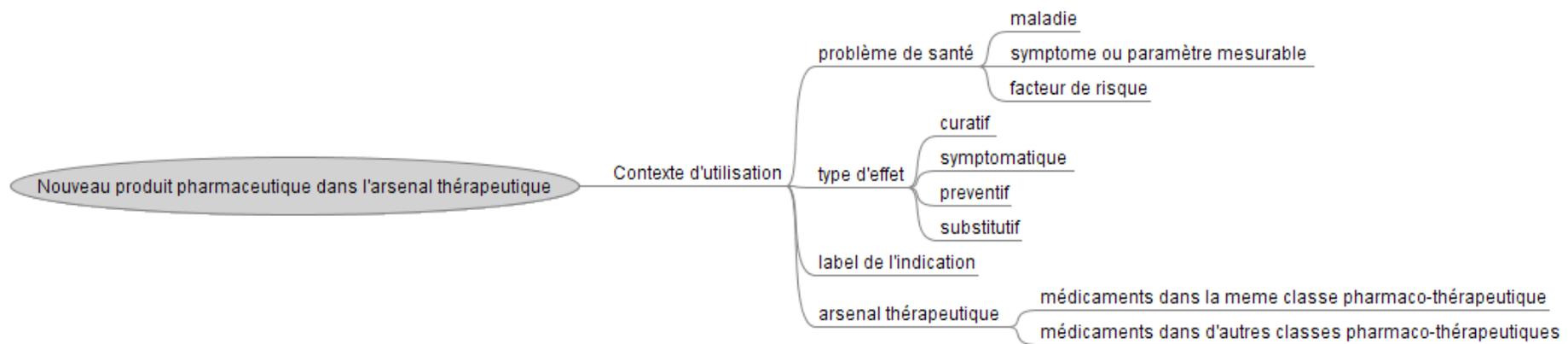


Figure 3.1 - Illustration du contexte médical d'utilisation d'un nouveau produit pharmaceutique

Items du model			Source d'information
Contexte d'utilisation	Problème de santé	Maladie	Donnée dans la section "indications" du RCP et du rapport d'évaluation
		Symptôme ou paramètre mesurable	Décrit dans la section "indications" du RCP (ex : douleur pour symptôme, tension artérielle pour paramètre mesurable)
		Facteur de risque	Décrit dans la section "indications" du RCP
	Type d'effet	Curatif	Décrit dans le rapport d'évaluation (ex : maladies infectieuses)
		Symptomatique	Décrit dans le rapport d'évaluation (ex : douleur)
		Préventif	Décrit dans le rapport d'évaluation (ex : prévention d'hémorragie)
		Substitutif	Décrit dans le rapport d'évaluation (ex : hormones)
	Label de l'indication		Ecrit dans le RCP et le rapport d'évaluation
	Arsenal thérapeutique	Médicaments dans la même classe pharmaco-thérapeutique	Décrit dans le rapport d'évaluation
		Médicaments dans d'autres classes pharmaco-thérapeutiques	Décrit dans le rapport d'évaluation

Tableau 3.3 - La description du Contexte d'utilisation avec les sources d'information

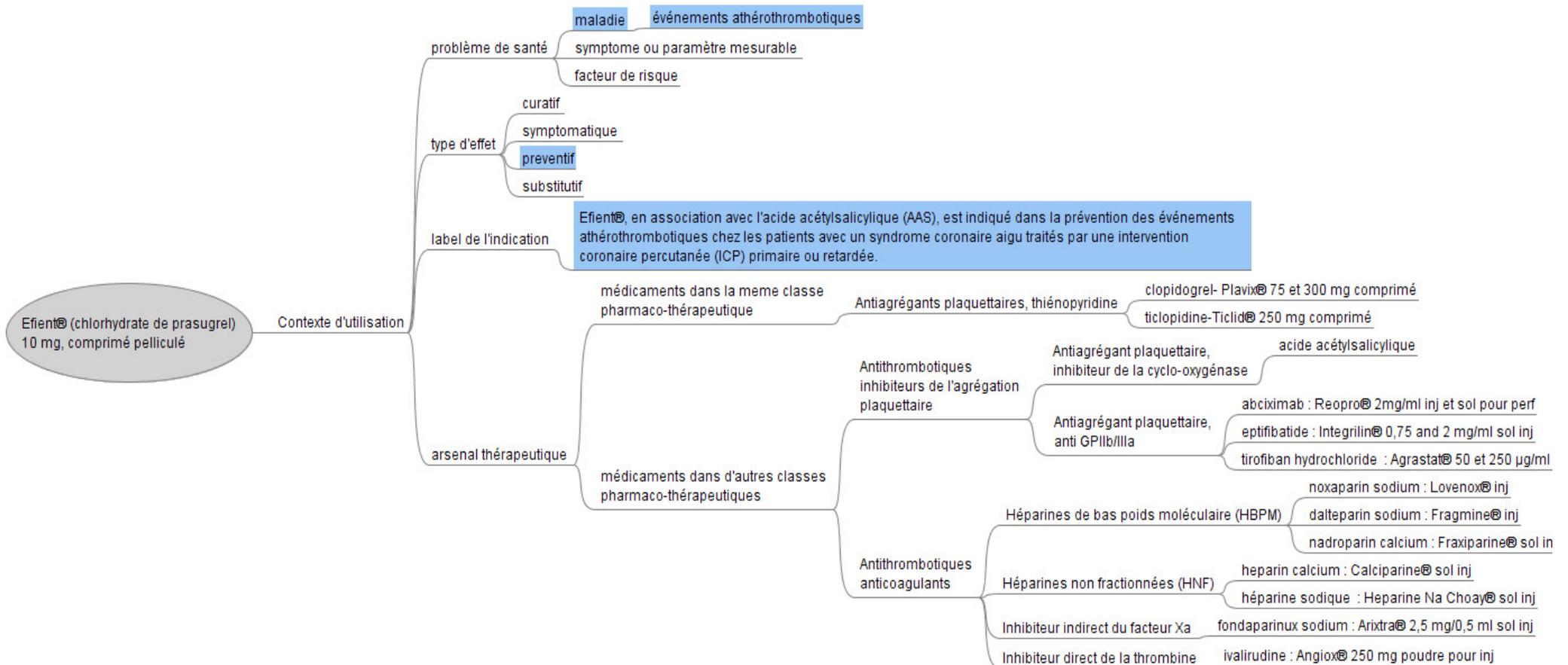


Figure 3.2 – Illustration du contexte médical d'utilisation d'Efiend® (chlorhydrate de prasugrel 10 mg, comprimé pelliculé) pour la prévention des événements athérothrombotiques. Les éléments spécifiques du nouveau médicament sont illustrés en bleu.

l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée ».

3.3.3 Modélisation de la nature de l'innovation du produit pharmaceutique

La **Figure 3.3** présente les différents aspects possibles de la nouveauté pour un nouveau produit pharmaceutique. La nature de l'innovation diffère entre les médicaments.

Il peut s'agir :

- de nouvelles molécules avec un nouveau mécanisme d'action ou un mécanisme d'action connu appartenant à une nouvelle classe pharmaco-thérapeutique.
- d'une nouvelle association de molécules, une association connue dans une nouvelle forme, un nouveau protocole, un nouveau dosage ou une nouvelle présentation.
- de molécules connues, mais avec des nouvelles caractéristiques (ex : nouveau dosage, nouvelle forme pharmacologique).

Le **Tableau 3.4** donne les sources d'information pour chaque élément de nouveauté, où sa valeur peut être trouvée pour un médicament donné.

La nouveauté peut être due à une nouvelle voie d'administration, une nouvelle forme pharmacologique, présentation, dosage ou protocole. La voie d'administration peut être nouvelle pour une molécule déjà existante ou liée à un mécanisme d'action. Pour des nouvelles molécules, la voie d'administration peut être nouvelle par rapport à l'arsenal thérapeutique.

La forme pharmacologique peut être nouvelle pour la molécule, la voie d'administration ou par rapport aux autres médicaments utilisés dans la même indication.

Une nouvelle présentation d'un médicament peut être aussi considérée comme une nouveauté. Par exemple, Epipen® auto-injecteur, en dose unique de 0,15 mg/0,3 ml, solution injectable est un médicament avec une nouvelle présentation d'une molécule connue (épinéphrine). La nouveauté du médicament réside dans le modèle d'injecteur.

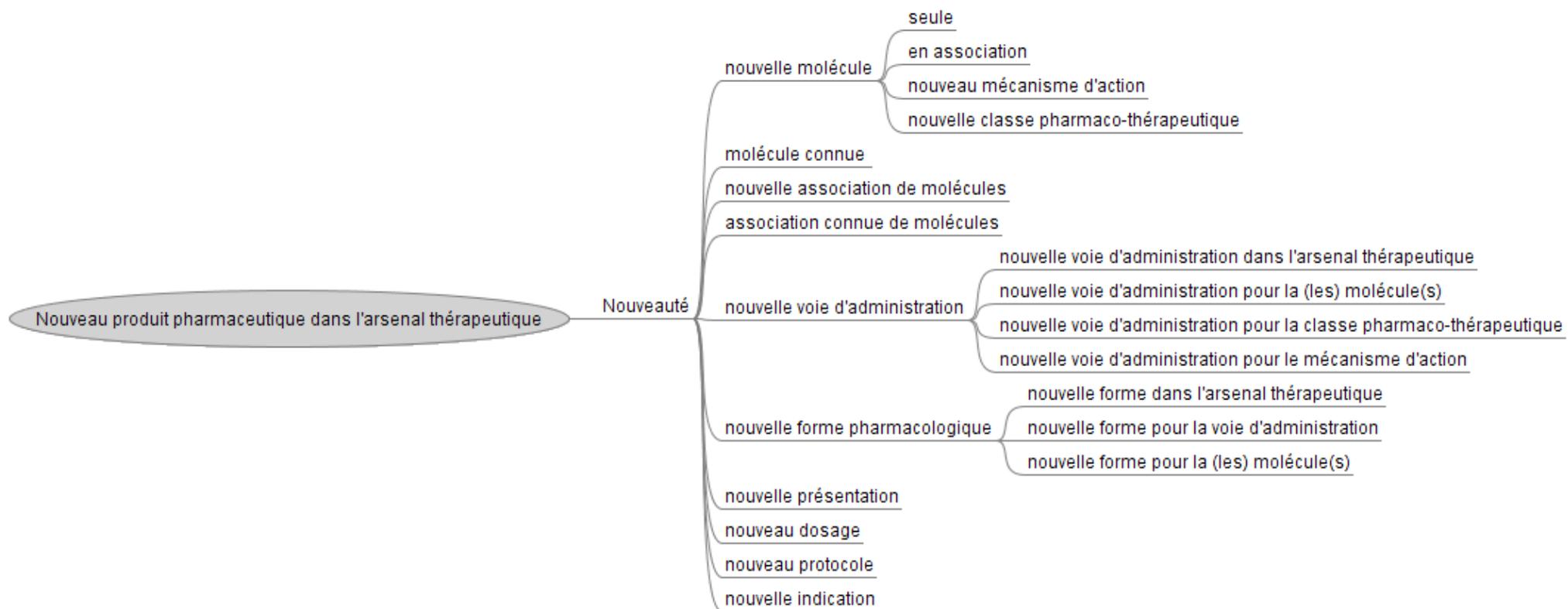


Figure 3.3 – Les différents aspects possibles de la nouveauté pour un nouveau produit pharmaceutique.

Items du modèle		Source d'information	
Nouveauté	Nouvelle molécule	seule	Information déduite de la comparaison avec chaque médicament de l'arsenal thérapeutique (dans la même indication)
		en association	
		nouveau mécanisme d'action	Information écrite dans la section "Originalité" du rapport d'évaluation ou déduite de la comparaison avec chaque médicament de l'arsenal thérapeutique
		nouvelle classe pharmaco-thérapeutique	Information écrite dans la section "Originalité" du rapport d'évaluation ou déduite de la comparaison avec chaque médicament de l'arsenal thérapeutique
	Molécule connue		Information déduite de la comparaison avec chaque médicament de l'arsenal thérapeutique (dans la même indication)
	Nouvelle association des molécules		Information écrite dans le label de la synthèse du rapport d'évaluation
	Association connue des molécules		Information déduite de la comparaison avec chaque médicament de l'arsenal thérapeutique (dans la même indication)
	Nouvelle voie d'administration	nouvelle voie d'administration dans l'arsenal thérapeutique	Information écrite dans le label de la synthèse du rapport d'évaluation
		nouvelle voie d'administration pour la (les) molécule(s)	
		nouvelle voie d'administration pour la classe pharmaco-thérapeutique	Information déduite de la comparaison avec chaque médicament de l'arsenal thérapeutique (dans la même indication)
		nouvelle voie d'administration pour le mécanisme d'action	
	Nouvelle forme pharmacologique	nouvelle forme dans l'arsenal thérapeutique	Information donnée dans le rapport d'évaluation ou déduite de la comparaison avec chaque médicament de l'arsenal thérapeutique (dans la même indication)
		nouvelle forme pour la voie d'administration	Information déduite de la comparaison avec chaque médicament de l'arsenal thérapeutique (dans la même indication)
		nouvelle forme pour la (les) molécule(s)	Information écrite dans le label de la synthèse du rapport d'évaluation
	Nouvelle présentation		Information écrite dans le label de la synthèse du rapport d'évaluation
	Nouveau dosage		Information écrite dans le label de la synthèse du rapport d'évaluation
New protocole		Information déduite de la comparaison avec chaque médicament de l'arsenal thérapeutique (dans la même indication)	
Nouvelle indication		Information écrite dans le label de la synthèse du rapport d'évaluation	

Tableau 3.4 - La description des items de la Nouveauté avec les sources d'information

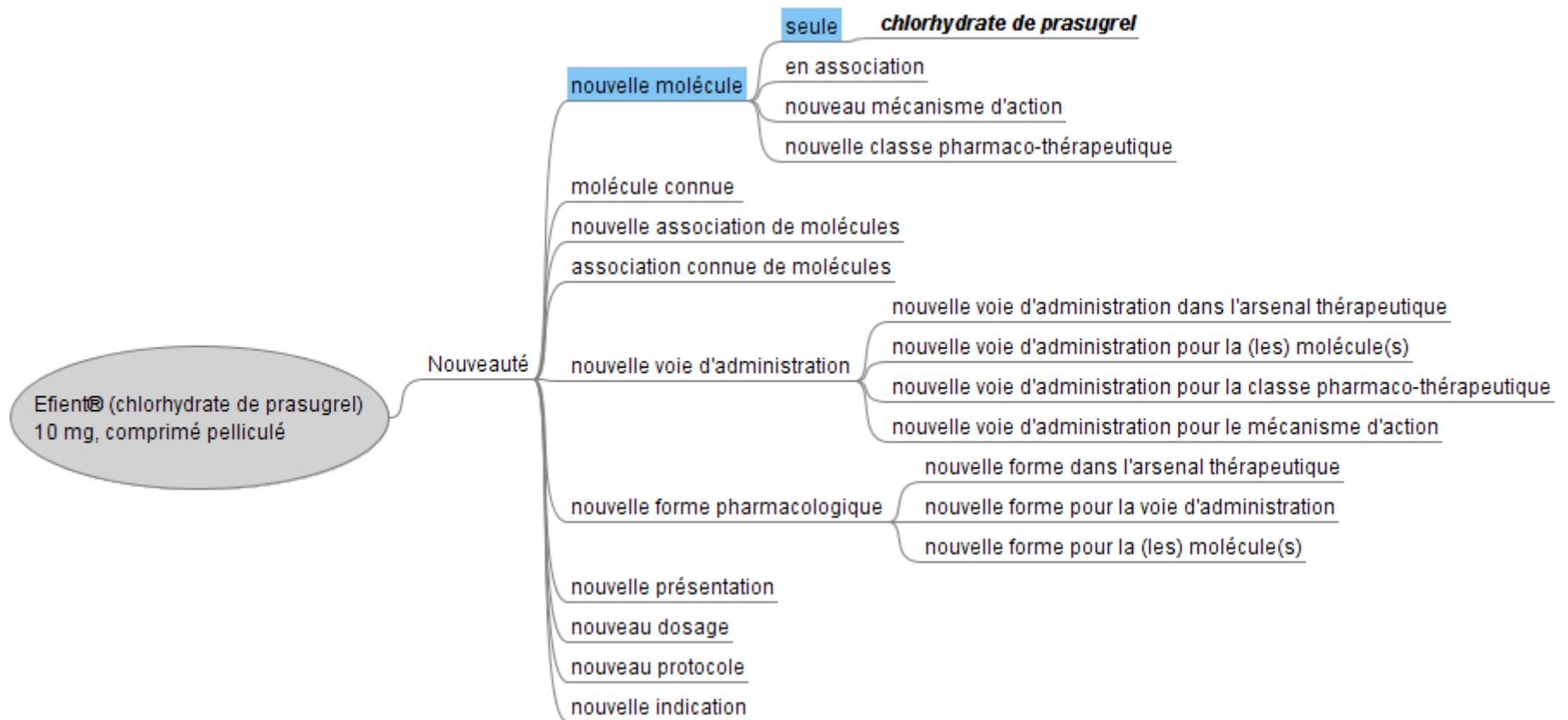


Figure 3.4 – Les aspects de nouveauté pour Efient® (chlorhydrate de prasugrel) 10 mg, comprimé pelliculé.

Les éléments spécifiques du nouveau médicament sont illustrés en bleu.

Les 40 nouveaux médicaments choisis ont inclus 11 nouvelles molécules, dont huit ayant un nouveau mécanisme d'action et appartenant à un nouveau groupe pharmaco-thérapeutique. Cinq médicaments ont correspondu à de nouvelles combinaisons. Il y eu 24 médicaments correspondant à des molécules connues, dont 10 ont eu de nouvelles caractéristiques (nouvelle forme, nouvelle voie d'administration, nouvelle présentation ou nouvelle posologie) et 14 d'entre eux avaient une nouvelle indication ou une extension de l'indication précédente.

Un exemple est donné dans la **Figure 3.4** pour la nouveauté de l'Efient®.

3.3.4 Modélisation de l'impact du médicament

Le nouveau produit pharmaceutique doit être positionné par rapport à l'ensemble des traitements médicamenteux qui partagent la même indication.

La **Figure 3.5** présent les différents éléments qui influencent l'impact du nouveau produit pharmaceutique par rapport à un comparateur. Le **Tableau 3.5** fourni pour chaque item, les sources d'information où peut être trouvée sa valeur pour un médicament donné.

3.3.4.1 Impact en termes d'efficacité

Un nouveau produit pharmaceutique peut avoir un impact sur l'efficacité à travers les effets sur le déroulement de la maladie (guérison, stabilisation ou rémission de la maladie), sur la symptomatologie de la maladie ou sur les paramètres mesurables (ex : HbA1c, la pression artérielle systolique), ou par la prévention de l'apparition de la maladie ou de ses complications.

3.3.4.2 Impact en termes de sécurité

Les caractéristiques de base du médicament susceptibles d'affecter sa sécurité incluent les effets indésirables, les contre-indications, les interactions médicamenteuses et le risque de surdosage.

Nous avons considéré chacun des effets indésirables sévères énumérés dans le RCP du nouveau produit et dans celui du comparateur, en déterminant s'il était ou pas présent dans les

deux listes. Un effet indésirable sévère a été défini dans une étude antérieure par [*Edwards et al, 2000*] et sur le site de la FDA

[<http://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm>].

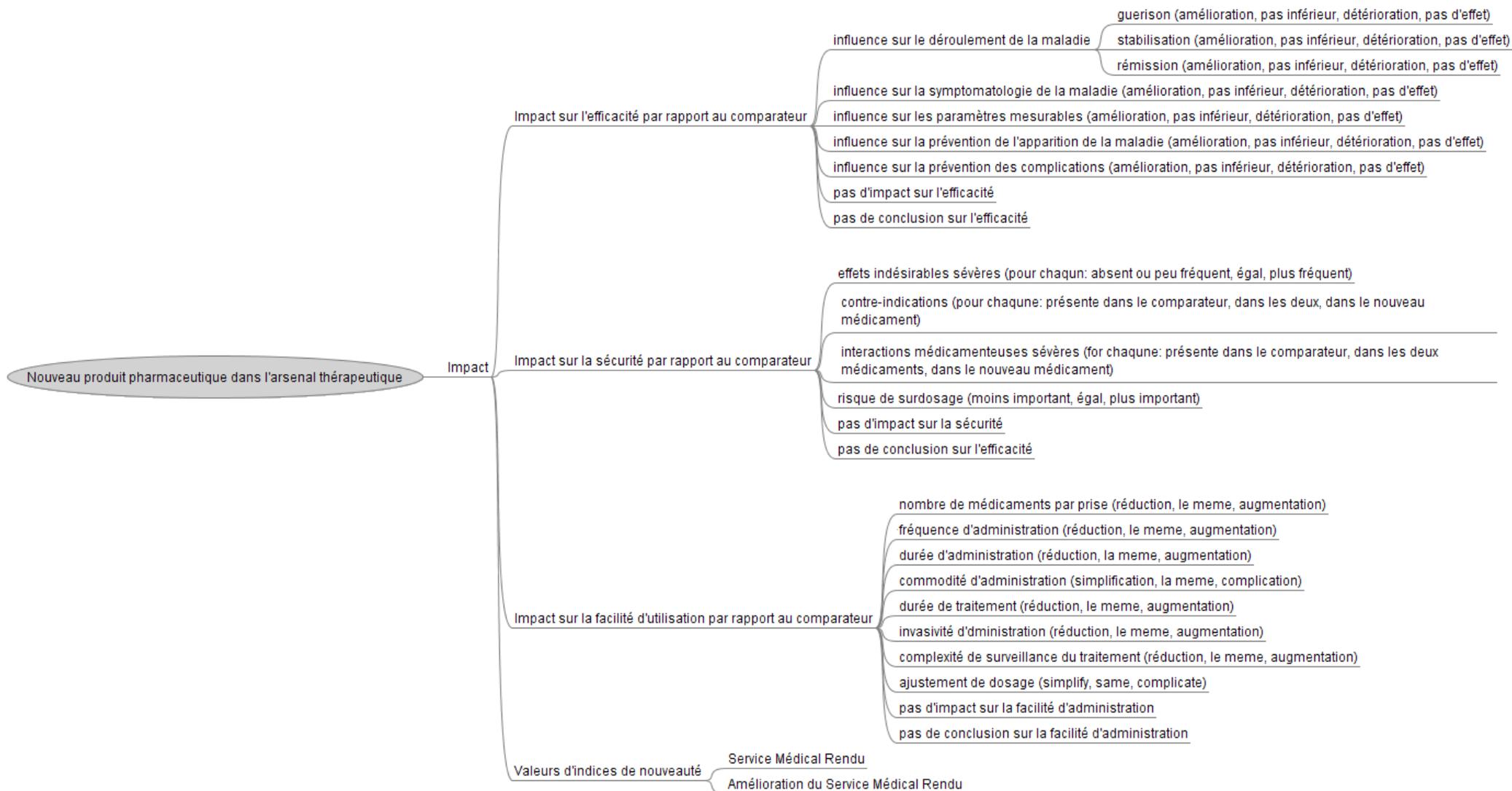


Figure 3.5 – L'impact du nouveau produit pharmaceutique par rapport au comparateur.

Items du modèle			Source d'information	
Impact	Impact sur l'efficacité par rapport au comparateur	Influence sur le déroulement de la maladie	guérison	Information décrite dans les sections des études cliniques du rapport d'évaluation. Cette information concerne les critères de jugement.
			stabilisation	
			rémission	
		Influence sur la symptomatologie de la maladie		
		Influence sur les paramètres mesurables		
		Influence sur la prévention de l'apparition de la maladie		
		Influence sur la prévention des complications		
	Impact sur la sécurité par rapport au comparateur	Effets indésirables sévères		Définition utilisée par OMS et par FDA; la liste des effets indésirables est présente dans le RCP (section "Effets indésirables")
		Contre-indications		Contre-indications absolues décrites dans le RCP (section "Contre-indications")
		Interactions médicamenteuses sévères		Définition donnée par [21]; la liste interactions médicamenteuses est présente dans le RCP (section "Interactions médicamenteuses")
		Risque de surdosage		Information contenue dans le texte du RCP (section "Surdosage")
	Impact sur la facilité d'utilisation par rapport au comparateur	Nombre de médicaments par prise		Information contenue dans le texte du RCP (section "Posologie et mode d'administration")
		Fréquence d'administration		
		Duré d'administration		
		Commodité d'administration		
Duré de traitement				
Invasivité d'administration				
Complexité de surveillance du traitement			Information contenue dans le texte du RCP (section "Mises en garde et précautions d'emploi")	
Ajustement de dosage		Information contenue dans le texte du RCP (section "Posologie et mode d'administration")		
Valeurs d'indices de nouveauté	Service Médical Rendu		Information indiquée dans le rapport d'évaluation (spécifique au pays)	
	Amélioration du Service Médical Rendu		Information indiquée dans le rapport d'évaluation (spécifique au pays)	

Tableau 3.5 - La description des items de l'Impact avec les sources d'information

De même nous avons pris en compte les contre-indications en déterminant si elles sont présentes ou absentes pour le nouveau médicament et les médicaments avec lequel il est comparé.

De la même manière nous avons comparé les interactions médicamenteuses sévères, telles qu'elles ont été définies par [Malone et al, 2004] et [Murphy et al, 2009], et listées dans le RCP du nouveau médicament avec celles mentionnées dans les RCP des médicaments avec lesquels il est comparé.

Une autre caractéristique importante qui affecte la sécurité est le risque de surdosage, qui peut être très dangereux et difficile à traiter.

Finalement, le nouveau produit peut ne pas avoir d'impact sur la sécurité, particulièrement s'il contient une molécule connue.

3.3.4.3 Impact en termes de facilité d'utilisation

Les éléments avec un impact potentiel sur la facilité d'utilisation des médicaments par les patients ou les médecins sont représentés dans la Figure 5. Là encore le nouveau produit pharmaceutique doit être comparé en ces termes aux autres médicaments avec la même indication.

Pour le patient, le nombre d'unités de médicament, la fréquence et la durée d'administration, la commodité de l'administration et son invasivité sont importants à prendre en compte et peuvent venir influencer l'observance du traitement.

Pour les médecins, les innovations peuvent mener à des traitements qui sont plus faciles ou moins à surveiller (ex : enoxaparine demande plus d'exams de surveillance que le nouveau médicament rivaroxaban), des dosages plus simple à ajuster.

La Figure 6 présente à titre d'exemple l'impact d'Efient® par rapport au Plavix® (clopidogrel, 75 mg, comprimé).

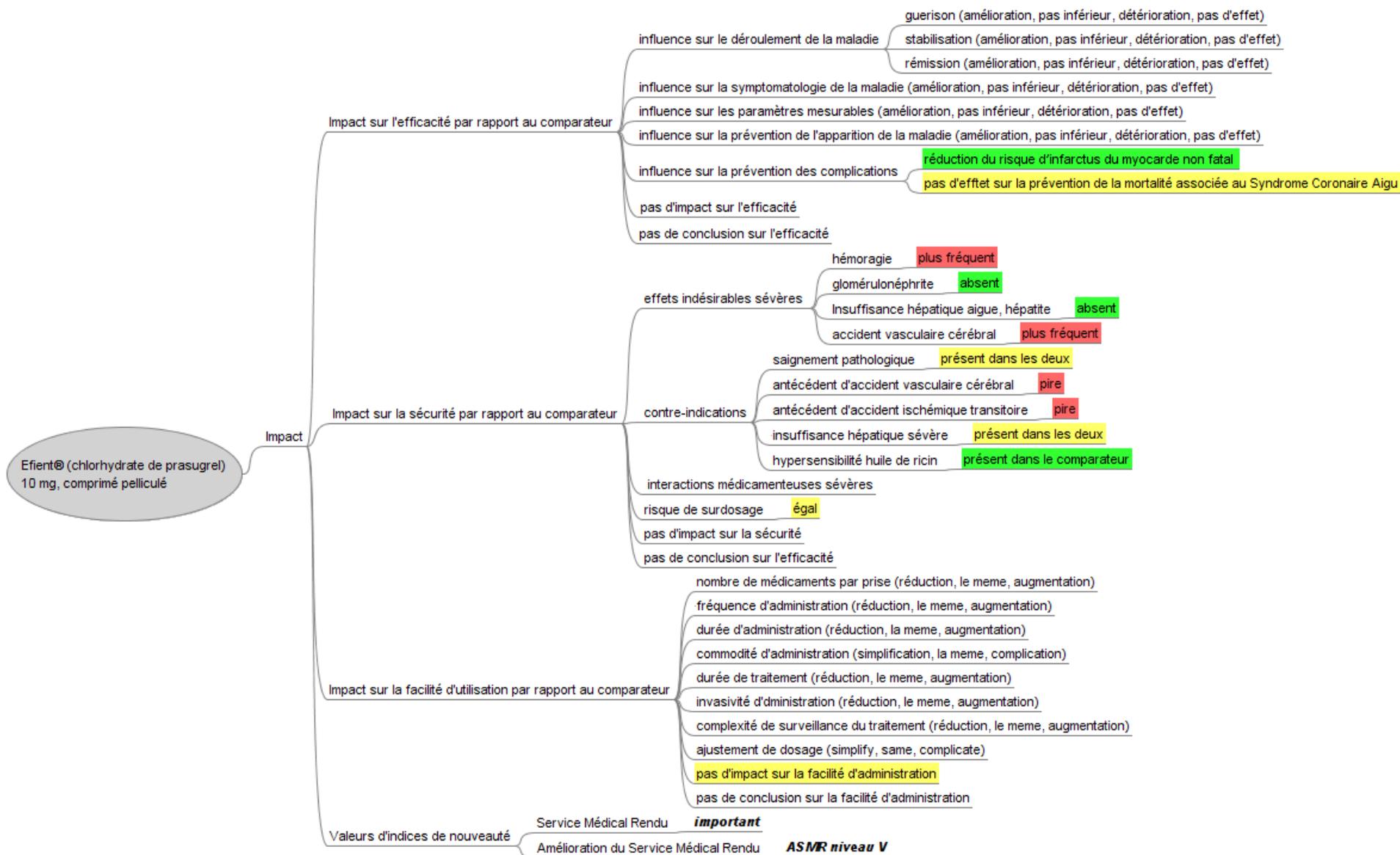


Figure 3.6 – L'impact d'Efient® (chlorhydrate de prasugrel) 10 mg, comprimé pelliculé par rapport au Plavix® (clopidogrel 75 mg, comprimé). L'impact positif du médicament par rapport au comparateur est montré en vert; l'impact équivalent est montré en jaune et l'impact négatif en rouge.

3.3.5 Analyse de la complétude du modèle

Six médicaments parmi les vingt sélectionnés pour l'analyse de la complétude du modèle ont correspondu à des nouvelles molécules ; parmi elles cinq ayant un nouveau mécanisme d'action et appartenant à une nouvelle classe pharmaco-thérapeutique. Trois médicaments ont correspondu à des nouvelles associations et deux à des associations connues avec un nouveau dosage.

Neuf médicaments ont correspondu à des molécules connues : trois avec des nouvelles caractéristiques et six avec une nouvelle indication. Deux médicaments parmi les six avec la nouvelle indication ont eu un nouveau mécanisme d'action et ont appartenu à une nouvelle classe pharmaco-thérapeutique pour cette indication.

Cette analyse nous a conduit à n'ajouter qu'un seul élément au modèle, « la durée d'administration » qui peut avoir un impact sur la facilité d'utilisation du traitement. Cet élément n'est que mineur et ne vient pas modifier la structure et le contenu global des cartes conceptuelles.

3.4 DISCUSSION ET CONCLUSION

Dans ce chapitre nous avons identifié les éléments clé de l'information nécessaire pour une juste appréciation des innovations pharmaceutiques. L'information concernant un nouveau produit pharmaceutique a été séparée en trois catégories : i) le contexte médical d'utilisation, incluant l'arsenal thérapeutique avec la même indication ; ii) la description des caractéristiques pharmaceutiques de l'innovation et iii) l'impact attendu du nouveau médicament en termes d'efficacité, sécurité et facilité d'utilisation pour le patient et le médecin, déterminé par la comparaison avec d'autres produits dans la même indication.

Une méthode de quantification de l'innovation médicamenteuse a été proposée par [Caprino *et al*, 2006]. Ils proposent un algorithme qui permet d'établir un score global à l'aide du calcul de scores partiels portant sur l'innovation thérapeutique, l'innovation par rapport aux médicaments existants et l'innovation industrielle. Cependant, la pondération proposée est intuitive car elle n'est pas basée sur des essais cliniques ou sur les résultats d'études statistiques.

Nous avons utilisé les cartes conceptuelles pour représenter les différentes caractéristiques de l'innovation pharmaceutique. D'autres méthodes auraient pu être utilisées, telles que le Langage de modélisation objet unifié, mais d'après [Daley *et al*, 2010] les cartes

conceptuelles ont l'avantage d'être facile à comprendre pour les non-spécialistes de la modélisation.

Notre modèle est basé d'une part sur des connaissances a priori sur la représentation de l'information sur le médicament, ainsi que sur l'analyse des informations relatives à 60 nouveaux médicaments récemment approuvés et couvrant un large spectre en termes de nouveauté et d'utilisation thérapeutique.

Notre approche laisse penser que seul ne seront éventuellement nécessaires dans le futur de légères modifications ou ajouts pour la représentation d'autres médicaments.

Nous n'avons pas considéré le rapport coût-efficacité d'un nouveau produit pharmaceutique dans notre approche, car il est influencé par la politique de santé, qui peut différer d'un pays à l'autre.

Pour chaque item nous avons spécifié les sources d'information où peut être trouvée sa valeur, ce qui démontre d'une part une certaine simplicité dans l'application de ce modèle à un nouveau produit pharmaceutique et d'autre part une très faible variabilité interindividuelle si deux personnes différentes l'appliquent à un nouveau produit.

Notre modèle peut soulever une question clé. Si nous voulons appliquer ce modèle à un nouveau produit pharmaceutique, avons-nous besoins d'avis d'expert des spécialistes dans le domaine médical correspondant à l'indication du médicament, ou des pharmacologues moins spécialisés peuvent ils faire le travail ?

Tous les items concernant les premières deux axes peuvent être obtenus très facilement sans ambiguïté en lisant les rapports d'évaluation de la Commission de Transparence et le RCP des nouveaux produits pharmaceutiques et des médicaments auxquels ils sont comparés. Pour le troisième axe, concernant l'impact du nouveau médicament, un pharmacologue, en lisant les documents, doit être en mesure d'appliquer le modèle dans la plupart des cas. Toutefois, dans certains cas, les conclusions du pharmacologue concernant l'impact du nouveau produit en termes d'efficacité devront être vérifiées par des experts si les résultats des essais cliniques décrits dans les rapports d'évaluation ne sont pas suffisamment démonstratifs. Ce point devra être étudié dans le futur.

Il serait également intéressant de présenter ce modèle à des médecins pour obtenir des suggestions de nouveaux éléments qui auraient pu être omis dans cette étude. Des réponses à cette question seront données dans le chapitre suivant.

Une autre difficulté qui peut être rencontrée dans l'utilisation de ce modèle est l'absence d'études comparatives pour plusieurs médicaments. Cela peut rendre difficile de tirer des conclusions définitives sur l'impact du médicament. Dans de tels cas, les cartes

conceptuelles doivent ensuite être mises à jour lorsque les données relatives à l'efficacité et les effets indésirables rares deviennent disponibles.

Notre modèle peut avoir diverses applications potentielles. Il permet d'identifier clairement les questions qui seront abordées par quelqu'un qui veut présenter une innovation pharmaceutique. Il est donc potentiellement très utile à l'industrie pharmaceutique en tant que guide pour la rédaction des textes complets, objectifs résumant la nature et la valeur de nouveaux produits. Il pourrait être aussi utilisé par les agences nationales ou internationales du médicament lors de l'évaluation de nouveaux produits et pourrait aider à normaliser la rédaction des rapports d'évaluation pour les nouveaux médicaments.

Les revues médicales et les éditeurs des banques de médicaments pourraient utiliser ce modèle pour résumer les principales propriétés des nouveaux et des anciens produits pharmaceutiques pour la prescription. Les éditeurs de logiciels médicaux pourraient développer des interfaces utilisateur interactives basées sur ce modèle, dans le but de présenter les propriétés du nouveau produit pharmaceutique aux médecins.

CHAPITRE 4

Proposition de modalités multiniveaux de visualisation des principales caractéristiques d'un nouveau médicament et évaluation qualitative d'un prototype

4.1 INTRODUCTION ET OBJECTIFS

Dans le chapitre précédent nous avons identifié les éléments de base qui permettent d'évaluer l'innovation pharmaceutique. Nous avons défini trois catégories d'information : le contexte médical d'utilisation du nouveau produit pharmaceutique, la description des caractéristiques pharmaceutiques de l'innovation et l'impact attendu du nouveau médicament en termes d'efficacité, sécurité et facilité d'utilisation.

Il s'agit maintenant de concevoir une présentation ergonomique des éléments définis dans le modèle décrit dans le chapitre précédent. L'outil doit être simple à comprendre et à manipuler par le médecin. En dehors de l'information définie par le modèle, l'outil doit communiquer au médecin quelques autres renseignements importants concernant le nouveau médicament, tels que la date d'autorisation de mise sur le marché, le coût journalier du médicament, la population cible.

Certains aspects cognitifs doivent aussi être pris en compte. [Kushniruk et al, 2004] ont proposé des catégories qui caractérisent à un niveau supérieur les principaux aspects de l'interaction homme-machine : l'utilité du système et la facilité d'utilisation.

[Saadé *et al*, 2007] ont effectué des études dans le but de comprendre comment les caractéristiques de l'interface peuvent influencer la perception de l'application. L'étude a montré que de nombreux utilisateurs ont du mal à apprendre et à mémoriser les informations présentées à l'écran. Les résultats montrent une forte relation entre la performance et les perceptions. Le travail a démontré la nécessité d'envisager des interfaces standardisées et cohérentes si l'on veut que l'utilisateur puissent les maîtriser sans formation particulière.

Les principaux objectifs de la visualisation de l'information ont été formulés par [Chittaro, 2001]. La quantité d'information qu'un utilisateur peut examiner et traiter à un instant donné est très limitée à cause de restrictions cognitives et perceptives. D'après l'auteur la visualisation de l'information peut être une composante stratégique pour accomplir plusieurs objectifs dans le développement d'un système médical. L'un de ces objectifs est de rendre les données médicales plus intuitives, plus simples à comprendre, à apprendre, plus faciles à reconnaître avec une navigation facilitées à l'intérieur des ces ensembles de données.

[Staggers *et al*, 2000] ont comparé les interfaces graphiques par rapport aux interfaces purement textuelles pour évaluer les erreurs, le temps de réponse et la satisfaction des infirmières dans le domaine des soins médicaux. Les résultats ont montré que les infirmières ont eu des temps de réponse nettement plus rapides et ont moins fait d'erreurs à l'aide du prototype de l'interface graphique que de l'interface à base de texte. Les utilisateurs ont été significativement plus satisfaits avec l'interface graphique et son apprentissage a été plus facile à réaliser.

Des stratégies pour aider les patients à comprendre les risques des traitements ont été proposées par [Paling, 2003]. L'auteur mentionne que le consentement éclairé du patient est basée sur l'information et non pas seulement des données et il conseille d'utiliser des aides visuelles dans la mesure du possible, afin de maximiser la compréhension des patients.

Ces références bibliographiques nous montrent l'intérêt de développer des interfaces très standardisées, sans négliger le recours au graphisme lorsque cela est possible et en fournissant à l'utilisateur des moyens très simples de navigation au sein de ces interfaces.

L'objectif de ce chapitre est de proposer au professionnel de santé un logiciel qui doit l'aider à comparer un nouveau médicament au moment de sa mise sur le marché à ceux qui sont déjà prescrits pour la même indication. L'utilisation de cet outil doit lui permettre de se faire rapidement une opinion sur un nouveau produit et de décider si celui-ci représente une innovation qu'il doit prendre en compte dans sa pratique.

4.2 METHODES

4.2.1 Démarche générale

Dans le chapitre précédent nous avons proposé un modèle qui illustre les caractéristiques de base d'un nouveau produit pharmaceutique. Ce modèle a été construit à partir des connaissances issues des rapports d'évaluation de la Commission de Transparence et des monographies de quarante médicaments qui ont reçu un SMR à partir du 1^{er} janvier 2008 et jusqu'au 1^{er} janvier 2011.

Pour la présentation ergonomique de ces connaissances nous avons été guidés par les considérations suivantes :

- Tous les nouveaux produits pharmaceutiques n'intéressent pas tous les médecins. Le médecin doit comprendre si le nouveau médicament entre dans le cadre de son domaine thérapeutique.
- L'interface doit lui permettre de comprendre rapidement l'intérêt éventuel, pour lui, dans sa pratique de ce nouveau médicament et doit l'inciter s'il y voit un intérêt potentiel à aller plus en profondeur et analyser en détail les informations disponibles sur cette innovation pharmaceutique.

Au départ le professionnel de santé doit pouvoir se faire une idée globale du nouveau médicament par une vue d'ensemble de ses principales propriétés. A ce stade l'interface doit offrir au médecin deux premiers niveaux de granularité des informations avec des éléments lisibles rapidement, tandis que le troisième niveau de granularité doit présenter des informations plus détaillées. Il est important d'utiliser les moyens techniques et cognitifs qui vont faciliter la compréhension et l'assimilation de l'information établie par le modèle conceptuel proposé. Les conseils de l'utilisation des multiples vues dans la visualisation de l'information pour illustrer les différents niveaux d'abstraction ont été formulée encore dans [Wang Baldonado et al, 2000].

Nous avons été ainsi amenés à créer un premier élément d'interface qui permet de décrire globalement les caractéristiques d'innovation de n'importe quel produit pharmaceutique. A partir de celle-ci nous avons choisi de développer des interfaces spécifiques donnant des informations détaillées sur chacun des axes d'innovation du modèle présenté précédemment.

4.2.2 Choix de modalités graphiques de représentation des informations

Nous avons choisi d'utiliser en plusieurs endroits des tableaux bidimensionnels comme moyen de visualisation. Ces tableaux nous semblent être bien adaptés à la comparaison des propriétés de plusieurs médicaments. Pour bien séparer les concepts à l'intérieur du tableau nous avons modifié l'épaisseur des traits séparant les lignes. Ainsi nous avons séparé le tableau en deux parties dans le but de différencier le type de données telles que les données comparatives reçues à partir des essais cliniques et les conclusions des experts.

Pour alléger en texte le contenu des tableaux nous avons introduit des pictogrammes. Les avantages d'utilisation des icônes ont été évalués par [Lamy et al, 2008 ; Salman et al, 2012]. Les pictogrammes ont été choisis de telle sorte que l'image soit la plus proche du sens habituel des termes.

Pour résumer les différents éléments définissant l'impact du nouveau produit, nous avons recouru à un codage par la couleur. Ceci permet de représenter plusieurs attributs de la caractéristique au sein d'une seule cellule. Pour établir la palette nécessaire, nous avons étudié les valeurs possibles qui peuvent prendre les éléments de base du modèle. Nous avons essayé d'utiliser des couleurs selon leurs significations « habituelles ». Par exemple le rouge dans la majorité des systèmes de signalisation a le sens de danger ou d'interdiction. Nous avons repris ce sens de « danger » pour visualiser les caractéristiques négatives des médicaments. Puis nous avons introduit plusieurs textures contenant du rouge pour illustrer certains éléments relatifs à la sécurité des médicaments.

Des symboles supplémentaires ont été utilisés dans la vue globale pour donner au médecin une idée générale de l'impact du médicament. Ce sont des symboles souvent utilisés : « + » pour un impact positif, « - » pour un impact négatif ou « = » pour des impacts similaires. Pour souligner la « valeur » de l'impact, nous avons recouru aux mêmes couleurs (vert, rouge et gris).

4.2.3 Modalités d'interaction de l'utilisateur avec les interfaces

Nous avons introduit des modalités d'interactions qui permettent facilement au médecin d'accéder aux détails qui l'intéressent à partir de la vue globale.

Pour ne pas surcharger l'interface de l'application, la signification des couleurs et textures utilisées s'affiche quand l'utilisateur laisse la souris sur la cellule (ex : le vert pour les effets indésirables sévères correspond à « l'effet indésirable n'a pas été signalé »).

4.2.4 Identification des corpus d'information relative au médicament dans les sources utilisées

Pour établir la caractéristique de nouveauté du médicament, nous avons pris en compte tous les médicaments ayant la même indication et décrits dans l'avis de la commission de transparence.

Pour chacun de ces médicaments nous avons utilisé son RCP tel que disponible dans les banques de médicaments. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux paragraphes concernant la composition, la classification, la pharmacodynamie, les indications thérapeutiques, la posologie, le mode d'administration et les données technico-réglementaires.

Pour décrire l'impact du médicament en termes d'efficacité nous avons utilisé les résultats des essais cliniques relatifs aux principaux critères de jugement utilisés et mentionnés dans l'avis de la commission de transparence.

Pour illustrer l'impact du médicament en termes de sécurité nous avons étudié plusieurs paragraphes des RCP du nouveau médicament et de son comparateur : effets indésirables, contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses et surdosage. L'ordre de présentation des effets indésirables a été établi selon la liste des classes de systèmes d'organes SOC (en anglais System Organ Class) de la terminologie de MedDRA car c'est cet ordre qui est utilisé au niveau international (**Annexe B**).

Pour visualiser l'impact du médicament en termes de facilité d'utilisation nous avons analysé les paragraphes relatifs à la posologie et au mode d'administration présents dans les RCP pour le nouveau médicament et son comparateur, ainsi que l'information issue de l'avis de la Commission de Transparence sur les conditions de réalisation des essais cliniques.

En plus des informations mentionnées nous avons utilisé les conclusions des experts, telles que consignées dans l'avis de la Commission de Transparence.

4.2.5 Modèle de données pour la génération de l'interface

Pour la génération de l'interface nous avons utilisé le modèle décrit dans le chapitre antérieur et nous avons rajouté des informations complémentaires dans le but de donner une image plus exhaustive sur le nouveau médicament, telles que la date d'autorisation de mise sur le marché, le cout journalier du médicament, la population cible.

Pour tous les items du modèle concernant l'impact du nouveau médicament en termes d'efficacité et de sécurité nous avons listé toutes les valeurs possibles afin que le système puisse être utilisé pour tous les nouveaux médicaments.

Le modèle de données pour la génération de l'interface a été représenté selon le formalisme UML (Universal Modeling Language, <http://uml.org>).

4.2.6 Méthodes retenues pour l'implémentation du système

Nous avons choisi de développer le prototype en PHP/MySQL.

Nous avons sélectionné 5 nouveaux produits pharmaceutiques ayant des caractéristiques d'innovation très différentes.

Pour chaque médicament nous avons récupéré l'information à partir des RCP et des rapports d'évaluation de la Commission de Transparence selon les éléments établies antérieurement. Nous avons créé une base de données « Médicaments » où nous avons stocké toutes les données relatives à ces produits. Les conclusions des experts ont été reprises du rapport d'évaluation.

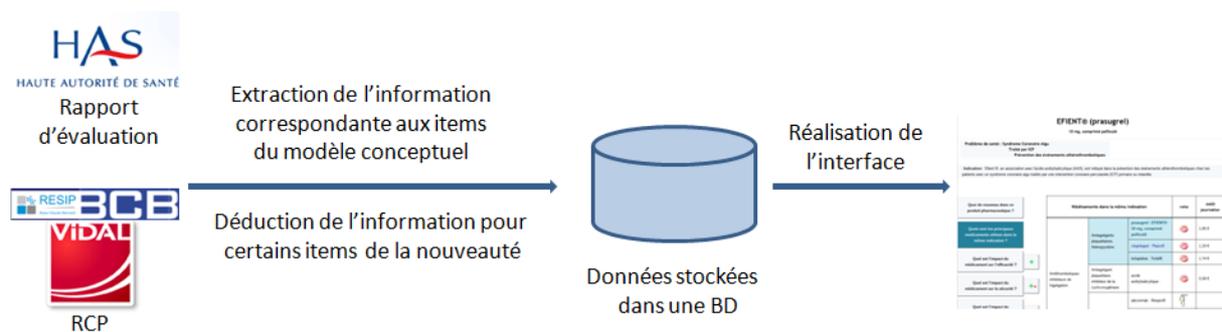


Figure 4.1 – La représentation des étapes de développement du prototype.

La **Figure 4.1** représente les étapes de développement du prototype de l'interface. Le prototype utilise les données fournies par les bases de connaissances médicamenteuses le Vidal, la Banque Claude Bernard, le Thériaque et le rapport d'évaluation de la Commission de Transparence.

Pour la génération de l'interface nous avons énoncé plusieurs règles de manière à assurer une bonne homogénéité dans les modalités de représentation des informations :

Règle 1 : La nouvelle molécule figure toujours avec la même couleur de police.

Règle 2 : Le comparateur figure toujours avec la même couleur de police.

Règle 3 : La classe pharmaco-thérapeutique du nouveau médicament est représentée avec le fond bleu-clair.

Règle 4 : Les voies d'administration sont regroupées et représentées par des icônes.

Règle 5 : L'ordre de présentation des informations sur le nouveau médicament et son comparateur pour l'impact est toujours le même : d'abord le nouveau produit, puis son comparateur.

Règle 6 : Quand le comparateur est le placebo, nous ne représentons pas l'information concernant la sécurité et la facilité d'utilisation du comparateur.

Règle 7 : Le fond de l'élément « type d'effet » pour la représentation de l'impact du médicament en termes de sécurité est vert dans le cas où la valeur du p est inférieure à 0.005. Pour un effet négatif, ce fond est rouge. Pour une différence non significative il est blanc.

Règle 8 : La partie des « Interactions Médicamenteuses Sévères » (IMS) de l'impact en termes de sécurité est présentée en grisé quand les IMS n'ont pas été signalées.

4.2.7 Méthode d'évaluation

4.2.7.1 Approche générale

Le modèle que nous avons proposé pour la visualisation de l'innovation pharmaceutique regroupe les axes du contexte, nouveauté et impact du médicament, le troisième étant composé de trois sous-axes : impact sur l'efficacité, sécurité et facilité d'utilisation. Pour la représentation du modèle nous avons choisi trois niveaux de granularité en partant du niveau le plus synthétique de représentation des connaissances vers le plus détaillé correspondant aux

extraits des textes de l'avis de la Commission de transparence et le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Notre objectif à ce stade a été de déterminer à l'aide d'une évaluation essentiellement qualitative si:

- des évaluateurs de formation et d'âge très différents apprécient cette séparation en trois axes,
- les évaluateurs suggèrent l'addition d'informations supplémentaires dans l'interface sur chaque médicament,
- les évaluateurs apprécient les trois niveaux de granularité de représentation des connaissances,
- cet outil de visualisation de ces informations sur les nouveaux médicaments est compréhensible et facile à utiliser.

Pour réaliser cette évaluation nous avons ciblé plusieurs catégories de professionnels de santé. Dix évaluateurs ont bien voulu être inclus dans cette évaluation.

- deux médecins généralistes enseignants (professeur ou maître de conférences de médecine générale) membres de la Société de Formation Thérapeutique du Généraliste,
- trois jeunes médecins généralistes moins expérimentés et moins engagés dans l'amélioration de la thérapeutique,
- deux médecins hospitaliers très spécialisés dans le domaine du médicament professeur de thérapeutique ou de pharmacologie,
- un jeune médecin hospitalier,
- deux professeurs en sciences de l'éducation, de formation médicale et, impliqués dans la recherche en éducation thérapeutique.

4.2.7.2 Choix des médicaments

Nous avons choisi cinq médicaments parmi ceux qui ont reçu un SMR « important » entre 1^{er} janvier 2008 et 1^{er} avril 2011 : Efient®, Inovelon®, Gylenya®, Levact® et Ellaone®. Les médicaments sélectionnés avaient à dessein des caractéristiques différentes : *l'amélioration du service médical rendu*, allait de « importante » à « absence d'amélioration », *la prescription*, de certains était réservée au spécialiste et au contexte hospitalier, *le domaine*

thérapeutique, le type de traitement et le type de nouveauté du médicament étaient également différent.

4.2.7.3 Protocole d'évaluation

Les évaluateurs avaient à leur disposition les Résumés des Caractéristiques du Produit et l'Avis de la Commission de transparence (rapport d'évaluation) imprimés pour chacun des cinq médicaments et leurs comparateurs, ainsi que l'accès au logiciel de présentation des nouveaux médicaments. Ils disposaient également de la version imprimée de l'interface complète avec toutes les valeurs possibles de nouveauté, de type d'impact sur l'efficacité et de facilité d'utilisation.

L'évaluation qualitative a été réalisée par l'intermédiaire d'un questionnaire spécifique adapté avec deux possibilités de réponse : oui ou non, et des argumentations en vue d'améliorer l'interface et quelques questions sur l'évaluateur.

Les questions qui ont été posées aux évaluateurs ont été les suivantes :

1. Appréciez-vous la représentation des informations sur chaque nouveau médicament selon trois niveaux de granularité (du plus synthétique au plus détaillé)? Oui Non
Commentaires et suggestions.....
2. Etes-vous d'accord avec le choix des trois axes de description de l'innovation pharmaceutique (contexte, nouveauté et impact)? Oui Non
Commentaires et suggestions.....
3. Etes-vous d'accord avec le choix des trois sous-axes de description de l'impact (efficacité, sécurité et facilité d'utilisation)? Oui Non
Commentaires et suggestions.....
4. Voyez-vous d'autres types d'information à ajouter sur chaque médicament ?
Suggestions.....
5. Les deux premiers niveaux de granularité de la description vous permettent ils déjà de vous forger rapidement une opinion sur le médicament étudié? Oui Non
Commentaires et suggestions.....
6. Trouvez-vous compréhensible la comparaison de la survenue possible et de la fréquence des effets indésirables sévères ? Oui Non

- Commentaires et suggestions*.....
7. Trouvez-vous compréhensible les modalités de comparaison des contre-indications ?
 Oui Non
- Commentaires et suggestions*.....
8. Trouvez-vous compréhensible la comparaison des risques de surdosage ? Oui Non
- Commentaires et suggestions*.....
9. Trouvez-vous compréhensible la comparaison de l'efficacité du nouveau médicament et de son comparateur ? Oui Non
- Commentaires et suggestions*.....
10. Est-il facile avec cette présentation de savoir s'il existe d'autres médicaments dans la même classe pharmaco-thérapeutique dans la même indication? Oui Non
- Commentaires et suggestions*.....
11. Auriez-vous préféré que soit présenté en grisé, l'ensemble des informations présentes sur l'interface complète?
 Oui Non
- Commentaires et suggestions*.....
12. Avez-vous des suggestions à faire pour améliorer l'interface ? Oui Non
- Suggestions*.....
13. A combien de temps avec cet outil estimez-vous le temps nécessaire pour vous forger une opinion sur l'intérêt d'un nouveau médicament ?

Les évaluateurs ont d'abord eu une présentation des objectifs de l'évaluation et de l'outil développé en ayant choisi si possible un médicament qu'ils connaissaient. Puis, ils ont eu la possibilité d'utiliser eux-mêmes l'outil pour les quatre autres médicaments. Enfin ils ont répondu au questionnaire.

Les médecins devaient également répondre au questionnaire « System Usability Scale (SUS) [Borsci et al, 2009] qui permet d'évaluer la facilité d'utilisation des sites web. Pour chaque question une échelle de 1 à 5 selon le degré de satisfaction est utilisée.

4.3 RESULTATS

4.3.1 Formalisation de l'innovation pharmaceutique pour la génération de l'interface

La formalisation de l'innovation pharmaceutique pour la génération de l'interface a été réalisée dans le langage UML, telle qu'elle est montrée dans la **Figure 4.2**.

Le nouveau médicament traite un problème de santé et une indication bien précise. Le nouveau médicament fait partie de l'arsenal thérapeutique. Pour la classe « Nouveau_medicament » nous avons rajouté les attributs concernant la date d'Autorisation de Mise sur le marché et le cout journalier qui est calculé à partir du prix du médicament et de sa posologie. Nous avons introduit le concept de population cible pour pouvoir fournir quand c'est possible au professionnel de santé des renseignements supplémentaires sur le nombre des patients qui peuvent être traités avec le nouveau médicament.

Nous pouvons rencontrer le placebo comme comparateur ce qui représente un cas particulier. Nous le classifions en tant que médicament, mais il ne fait pas partie de l'arsenal thérapeutique. Le nouveau médicament et son comparateur « ont pour impact » l'impact en termes d'efficacité, sécurité et facilité d'utilisation. L'impact en termes de sécurité est composé de quatre parties : effets indésirables sévères, contre-indications, interactions médicamenteuses sévères et risques de surdosage.

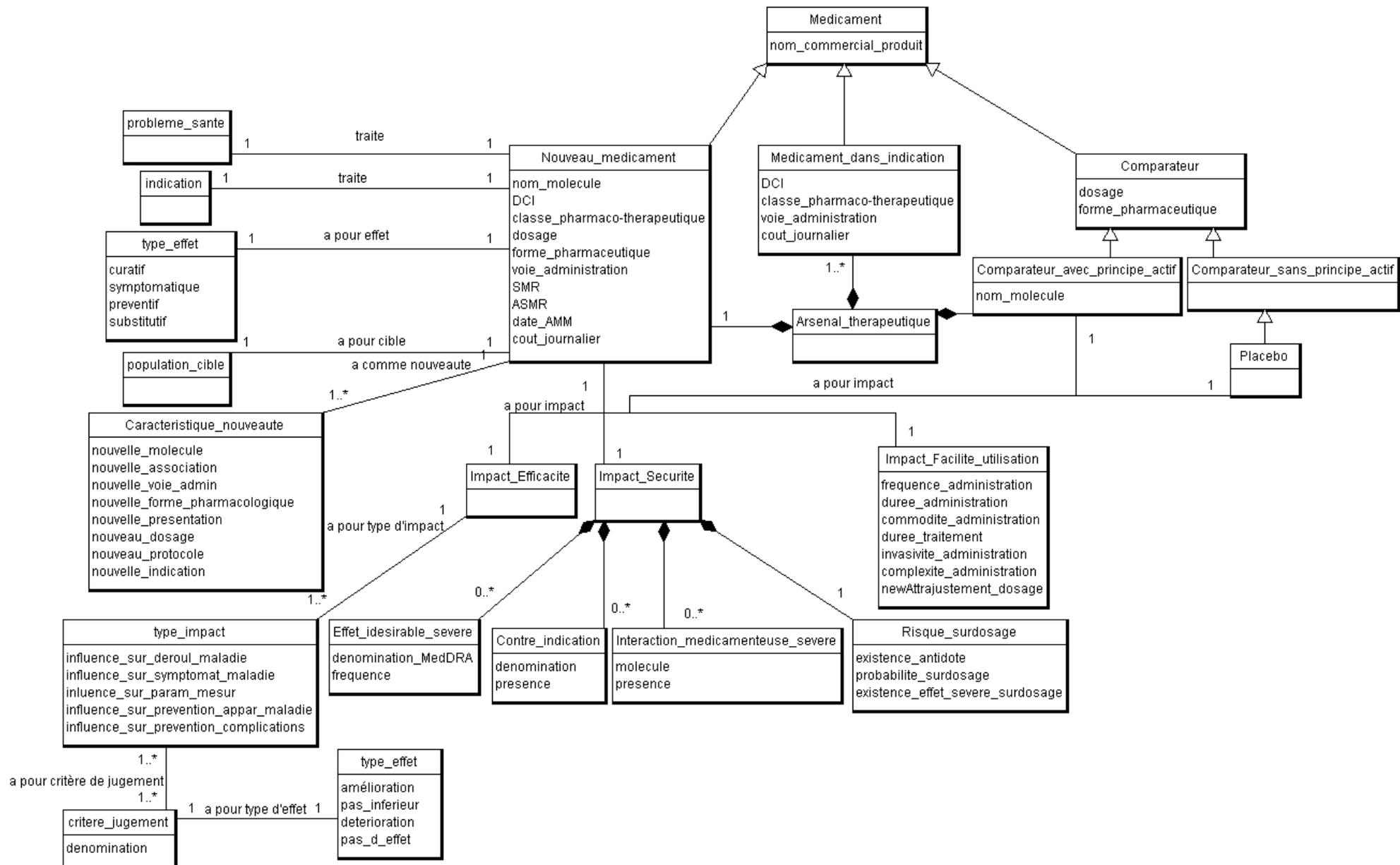


Figure 4.2 – Modélisation selon le formalisme UML d’une innovation pharmaceutique pour la génération de l’interface.

4.3.2 Réalisation graphique

Nous avons choisi de diviser l'écran en deux zones : une zone statique qui contient le renseignement sur le problème de santé, l'indication exacte pour laquelle le médicament est prescrit et une zone dynamique pour présenter les axes principaux du modèle conceptuel réalisé antérieurement et le détail de chaque axe. La partie dynamique est présentée sous forme de menu pour faciliter l'accès à chaque axe et à l'information plus détaillée qui concerne les concepts clés.

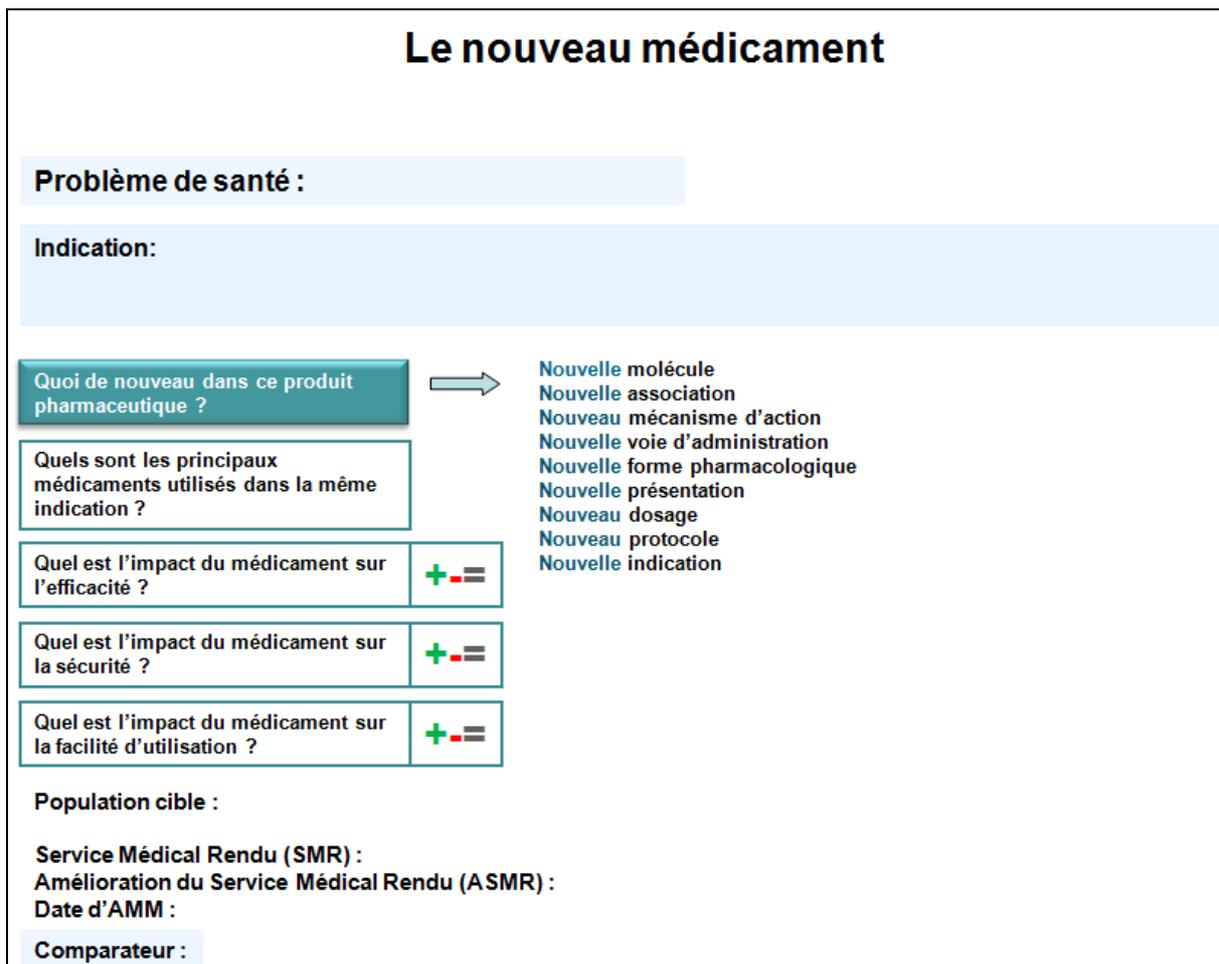


Figure. 4.3 - La vue d'ensembles des caractéristiques possibles d'un nouveau produit

La première vue de l'interface renseigne le médecin sur le problème de santé ciblé par le nouveau médicament, l'indication exacte, le Service Médical Rendu (SMR), l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), la date d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), le comparateur, ainsi que la caractéristique de nouveauté. Cette vue informe d'une manière très globale le médecin d'un éventuel impact du médicament en termes d'efficacité, sécurité et facilité d'utilisation.

La **Figure 4.3** illustre la vue d'ensemble du premier écran présenté à l'utilisateur avec toutes les caractéristiques possibles de l'innovation et les valeurs possibles de l'impact du médicament.

EFIENT® (prasugrel)	
10 mg, comprimé pelliculé	
Problème de santé : Syndrome Coronaire Aigu Traité par ICP Prévention des événements athérothrombotiques	
Indication: Efient®, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.	
Quoi de nouveau dans ce produit pharmaceutique ?	
Quels sont les principaux médicaments utilisés dans la même indication ?	
Quel est l'impact du médicament sur l'efficacité ?	+
Quel est l'impact du médicament sur la sécurité ?	+ -
Quel est l'impact du médicament sur la facilité d'utilisation ?	=
Population cible: La population cible d'Efient® est définie par les patients ayant un syndrome coronaire aigu traité par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée. Les patients de plus de 75 ans, de moins de 60 kg et ceux ayant un antécédent d'AIT ou d'AVC sont exclus de cette population.	
Service Médical Rendu (SMR): important Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR): pas d'amélioration (niveau V) Date d'AMM: 25 / 02 / 2009	
Compareteur: Plavix® (clopidogrel) 75 mg comprimé	

Figure 4.4 – Le niveau le plus synthétique de l'interface pour le médicament Efient® (copie d'écran)

La **Figure 4.4** illustre la vue d'ensemble des principales caractéristiques du nouveau médicament Efient®, qui en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée. Ce

médicament a reçu l'AMM le 25 février 2009. Le SMR de l'Efient® a été évalué « important ». Cependant, il a été jugé que le médicament n'apporte pas d'amélioration par rapport à l'arsenal thérapeutique.

EFIENT® (prasugrel)
10 mg, comprimé pelliculé

Problème de santé : Syndrome Coronaire Aigu
Traité par ICP
Prévention des événements athérothrombotiques

Indication: Efient®, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.

Nouvelle molécule - chlorhydrate de prasugrel

Quoi de nouveau dans ce produit pharmaceutique ?

Quels sont les principaux médicaments utilisés dans la même indication ?

Quel est l'impact du médicament sur l'efficacité ? +

Quel est l'impact du médicament sur la sécurité ? + -

Quel est l'impact du médicament sur la facilité d'utilisation ? =

Population cible: La population cible d'Efient® est définie par les patients ayant un syndrome coronaire aigu traité par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée. Les patients de plus de 75 ans, de moins de 60 kg et ceux ayant un antécédent d'AIT ou d'AVC sont exclus de cette population.

Service Médical Rendu (SMR): important
Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR): pas d'amélioration (niveau V)
Date d'AMM: 25 / 02 / 2009

Compareur: Plavix® (clopidogrel) 75 mg comprimé

Figure 4.5 – La représentation de la nouveauté du médicament Efient® (copie d'écran)

La nouveauté de ce produit pharmaceutique réside dans la présence d'un nouveau principe actif, le chlorhydrate de prasugrel. Elle est représentée sur la **Figure 4.5**.

Pour représenter l'ensemble des médicaments de comparaison nous avons généré un tableau, qui permet de regrouper les produits selon les classes pharmaco thérapeutique et les mécanismes d'action en illustrant aussi la voie d'administration.

Les pictogrammes sont utilisés pour représenter la voie d'administration du produit, pour faciliter la comparaison entre les médicaments.

Quoi de nouveau dans ce produit pharmaceutique ?	Médicaments dans la même indication		voie	coût journalier	
Quels sont les principaux médicaments utilisés dans la même indication ?	Antithrombotiques inhibiteurs de l'agrégation	prasugrel : EFIENT® 10 mg, comprimé pelliculé		1,85 €	
Quel est l'impact du médicament sur l'efficacité ? +		clopidogrel : Plavix®		1,24 €	
Quel est l'impact du médicament sur la sécurité ? + -		ticlopidine : Ticlid®		1,74 €	
Quel est l'impact du médicament sur la facilité d'utilisation ? =		acide acétylsalicylique :		0,09 €	
		Antiagrégant plaquettaire, anti GPIIb/IIIa	abciximab : Reopro®		
			eptifibatide : Integrilin®		
			tirofiban : Agrastat®		
		Antithrombotiques anticoagulants	enoxaparin : Lovenox®		
			Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)	daltéparine sodique : Fragmine®	
	nadroparine calcique : Fraxiparine®				
	Héparines non fractionnées (HNF)		héparine calcique : Calciparine®		
			héparine sodique : Heparine Na Choay®		
	Inhibiteur indirect du facteur Xa		fondaparinux sodium : Arixtra®		
	Inhibiteur direct de la thrombine	bivalirudine : Angiox®			

Figure 4.6 - L'ensemble des médicaments qui sont prescrits dans la même indication avec Efient ® (copie d'écran)

La **Figure 4.4** illustre l'ensemble des médicaments qui sont prescrits dans la même indication. Prasugrel partage avec son comparateur, clopidogrel la même classe pharmaco-thérapeutique d'antiagrégants plaquettaires, thiényridine. Il existe des médicaments d'une autre classe pharmaco-thérapeutique qui sont administrés par la même voie.

Nous avons utilisé des tableaux pour visualiser l'impact du médicament en termes d'efficacité, sécurité et facilité d'utilisation par rapport au comparateur. Nous avons effectué un « groupage spatial » grâce à la modification de l'épaisseur des lignes pour bien séparer les concepts tel que les classes pharmaco-thérapeutiques dans l'arsenal thérapeutique et les caractéristiques de base dans la représentation de l'impact du médicament en termes de sécurité.

La représentation de l'impact du médicament en termes d'efficacité a été axée sur l'illustration du type de l'impact à travers les critères de jugement définis dans les essais cliniques. La **Figure 4.7** illustre l'impact du nouveau médicament en termes d'efficacité dans l'interface générale.

<i>Type d'impact sur l'efficacité</i>	<i>Critères de jugement</i>	nouveau médicament	comparateur
Influence sur le déroulement de la maladie			
Influence sur la symptomatologie de la maladie			
Influence sur les paramètres mesurables			
Influence sur la prévention de l'apparition de la maladie			
Influence sur la prévention des complications			
Conclusions des experts			

Figure 4.7 - Impact du nouveau médicament sur l'efficacité

Pour le nouveau médicament et pour son comparateur nous avons inclus dans le tableau les valeurs des critères de jugement mesurés lors des essais cliniques. De même, nous avons inclus la valeur de p permettant ainsi d'apprécier le degré de signification statistique pour un type d'effet. Dans les cas où cette valeur a été inférieure à 0,05, nous avons marqué la couleur verte pour bien mettre en évidence l'existence d'une différence significative.

Pour la visualisation de l'impact du nouveau médicament nous avons séparé les tableaux en deux zones : une première pour visualiser les données issues des essais cliniques et une seconde qui contient des conclusions des experts, qui sont consignées dans l'avis de la CT.

Type d'impact sur l'efficacité	Critère(s) de jugement	prasugrel + acide acétylsalicylique	clopidogrel + acide acétylsalicylique	Type d'effet
Influence sur la prévention des complications	Risque d'infarctus du myocarde non fatal	7.0 %	9.1 %	amélioration p < 0.001
	AVC non fatal	0.9 %	0.9 %	pas d'effet p = 0.930
	Décès CV	2.0 %	2.2 %	pas d'effet p = 0.307
	Décès toute cause	2.8 %	2.9 %	pas d'effet p = 0.639
Conclusions des experts				
<p>Il a été enregistré une réduction du risque de survenue d'un infarctus du myocarde non fatal dans le groupe prasugrel.</p> <p>Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes sur la mortalité de cause cardiovasculaire ou toute cause.</p>				

[Plus de détails](#)

Figure 4.8 - Impact d'Efient® sur l'efficacité (copie d'écran).

En plus de l'information mentionnée, nous avons inclus les conclusions des experts qui ont élaboré le rapport d'évaluation. L'impact d'Efient® en termes d'efficacité est représenté dans la **Figure 4.8**. Le médecin peut accéder à plus d'information concernant l'efficacité en cliquant sur « Plus de détail ». Pour Efient® nous avons le texte présenté dans la **Figure 4.9** qui s'affiche.

IMPACT SUR L'EFFICACITE

Texte issu du Rapport d'évaluation de la Commission de Transparence

L'association prasugrel (Efient®) + aspirine a été associée à une réduction significative des événements ischémiques, incluant les thromboses de stent, par rapport à l'association clopidogrel (Plavix®) + aspirine après un suivi médian de 15 mois de traitement. La différence de risque (bénéfice absolu) a été de 2,1% (9,4% versus 11,5% dans la population globale, $p < 0,001$) en faveur du groupe prasugrel. Cet effet a été essentiellement lié à une réduction du risque de survenue d'un infarctus du myocarde non fatal (9,1% avec clopidogrel et 7,0% avec prasugrel, $p < 0,001$). Aucune différence sur la mortalité (globale ou de cause cardiovasculaire) n'a été observée entre les deux groupes.

[Revenir](#)

Figure 4.9 - Les détails de la description de l'impact d'Efient® sur l'efficacité (copie d'écran)

L'impact du nouveau médicament en termes de sécurité a été présenté dans la première version telle qu'elle est montrée dans la **Figure 4.10**.

	nouveau médicament	comparateur
Effets indésirables sévères		
Contre-indications		
Les interactions médicamenteuses sévères		
Risque de surdosage		
Conclusions des experts		

Figure 4.10 – La représentation de l'impact du nouveau médicament sur la sécurité dans l'interface complète

L'utilisation de l'attribut « couleur » dans la représentation de l'impact du médicament en termes de sécurité a un rôle essentiel permettant de regrouper plusieurs dimensions dans une seule cellule. La **Figure 4.11** donne toutes les valeurs possibles que peuvent prendre les caractéristiques qui décrivent l'impact du nouveau produit sur la sécurité d'utilisation. La couleur verte représente le caractère positif de la caractéristique, c'est-à-dire l'absence de l'effet indésirable, de la contre-indication, de l'interaction médicamenteuse, d'effet sévère du surdosage, la probabilité faible du surdosage et l'existence de l'antidote. L'impact négatif du

médicament en termes de sécurité a été illustré à l'aide de la couleur rouge. Comme nous avons eu besoin de représenter plusieurs aspects de certaines caractéristiques, nous avons utilisé la couleur rouge avec une densité variable. De cette façon, nous avons pu représenter les cinq fréquences possibles des effets indésirables : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Pour certains effets indésirables la fréquence n'a pas pu être estimée du fait de l'absence de données disponibles et nous l'avons représentée par un point d'interrogation.

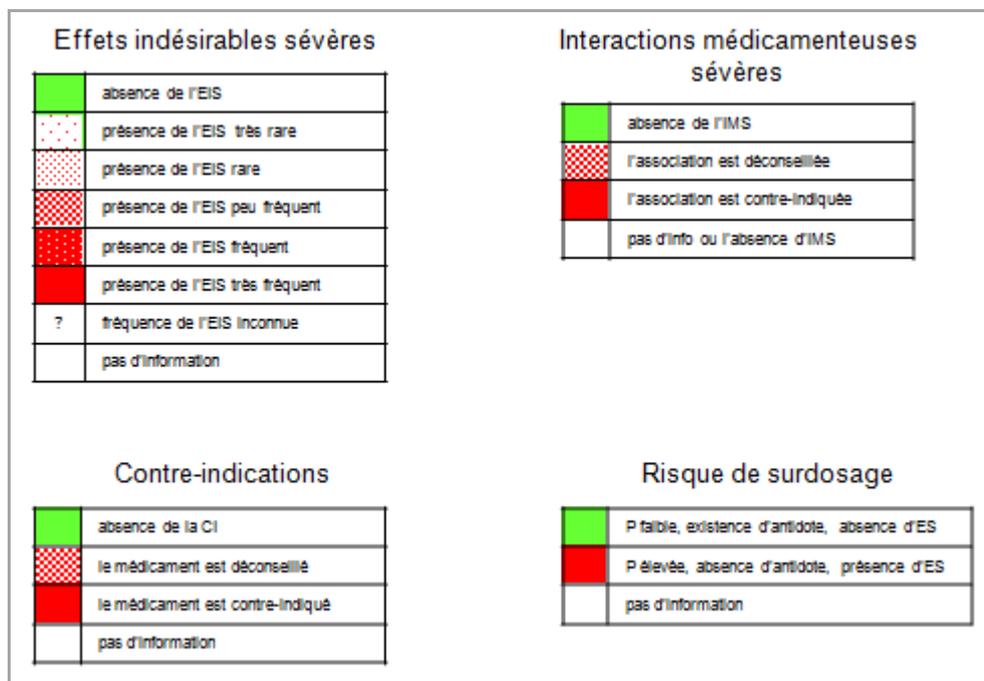


Fig.4.11 - Les valeurs possibles des caractéristiques de la sécurité : effets indésirables sévères, contre-indications, interactions médicamenteuses, risque de surdosage.

Nous n'avons pris en compte que les contre-indications « absolues » pour le nouveau médicament et le médicament de comparaison. De même pour les interactions médicamenteuses, nous n'avons considéré que les associations qui sont contre-indiquées.

Nous avons représenté les contre-indications et les associations médicamenteuses déconseillées par une grille moyennement dense. La présence d'une contre-indication sévère et d'une association médicamenteuse contre-indiquée a été représentée par la couleur rouge. De même, concernant le risque de surdosage, la couleur rouge est utilisée pour représenter l'absence d'antidote, la présence d'effets sévères de surdosage et la probabilité élevée de celui-ci.

Les **Figure 4.12** et **4.13** représentent l'impact du médicament Efient® en termes de sécurité.

		prasugrel + acide acétylsalicylique	clopidogrel + acide acétylsalicylique
Effets indésirables sévères (EIS)	Hémorragie intracrânienne		
	Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire		
	Hémorragie oculaire		
	Saignement des voies respiratoires		
	Epistaxis		
	Hémorragie gastro-intestinale		
	Ulcère gastrique et ulcère duodénal		
	Hémorragie rétro-péritonéale		
	Hémorragie rectale		
	Saignement musculo-articulaire		
	Saignement au point d'injection		
	Hémorragie post-procédurale		
	Thrombocytopénie sévère		
	Neutropénie sévère		
	Accident vasculaire cérébral		
	Insuffisance hépatique aigue, hépatite		
Glomérulonéphrite			

Figure 4.12 - Copie d'écran pour l'Impact d'Efient® sur la sécurité (Les EIS)

Contreindications (CI)	Hypersensibilité principe actif		
	Hypersensibilité huile de ricin		
	Saignement pathologique		
	Antécédent d'accident vasculaire cérébral		
	Antécédent d'accident ischémique transitoire		
	Insuffisance hépatique sévère		
	Enfant et adolescent de moins de 18 ans		
	Patient de plus de 75 ans		
	Sujet de moins de 60 kg		
Interactions médicamenteuses sévères (IMS)			
Risque de surdosage	Existence d'antidote		
	Probabilité du surdosage		
	Effets sévères du surdosage		
Conclusions des experts			
La survenue d'une hémorragie a été l'EI conduisant le plus fréquemment à l'arrêt du traitement avec les deux médicaments à l'étude.			

[Plus de détails](#)

Figure 4.13 – Copie d'écran pour l'Impact d'Efient® sur la sécurité (la suite)

Comme pour l'efficacité le médecin peut accéder à plus d'information en cliquant sur « plus de détails ».

Pour les effets indésirables sévères nous avons créé un autre tableau avec la description de la fréquence de chaque effet indésirable (**Figure 4.14**). De plus, nous avons affiché des séquences de texte qui expliquent ou/et qui complètent le tableau. L'exemple d'Efient® est illustré dans la **Figure 4.15**.

IMPACT SUR LA SECURITE

Effets Indésirables Sévères

prasugrel		clopidogrel	
		Hémorragie intracrânienne	peu fréquent
		Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire	très rare
Hémorragie oculaire	peu fréquent	Hémorragie oculaire	peu fréquent
		Saignement des voies respiratoires	très rare
Epistaxis	fréquent	Epistaxis	fréquent
Hémorragie gastro-intestinale	fréquent	Hémorragie gastro-intestinale	fréquent
		Ulcère gastrique et ulcère duodénal	peu fréquent
Hémorragie rétro-péritonéale	peu fréquent	Hémorragie rétro-péritonéale	rare
Hémorragie rectale	peu fréquent		
		Saignement musculo-articulaire	très rare
Saignement au point d'injection	fréquent	Saignement au point d'injection	fréquent
Hémorragie post-procédurale	peu fréquent		
		Thrombocytopénie sévère	très rare

Figure 4.14 - Copie d'écran pour les détails sur l'impact d'Efient® sur la sécurité (EIS)

Texte issu du Rapport d'évaluation de la Commission de Transparence

Les arrêts prématurés pour événement hémorragique ont été plus fréquents avec prasugrel (2,5%) qu'avec clopidogrel (1,4%). Un surcroît d'hémorragie dans le groupe prasugrel a été observé : saignements majeurs non liés à un pontage (2,17 % avec prasugrel et 1,65 % avec clopidogrel, p=0,029); hémorragies engageant le pronostic vital (1,26% avec prasugrel versus 0,83% avec clopidogrel, p=0,015) incluant des hémorragies fatales (0,31% versus 0,07%, p=0,002).

Ce sur-risque hémorragique a été observé chez les patients de plus de 75 ans (utilisation du dosage de 10 mg déconseillé selon le RCP) et ceux dont le poids est inférieur à 60 kg (utilisation du dosage de 10 mg non recommandé selon le RCP). Chez les patients ayant un antécédent d'AVC ou AIT, le rapport bénéfice risque de prasugrel (Efient®) a été défavorable : le traitement par Efient® est contre-indiqué.

Figure 4.15 – Copie d'écran des détails sur les EIS.

Contre-indications

prasugrel		clopidogrel	
Hypersensibilité principe actif	contre-indiqué	Hypersensibilité principe actif	contre-indiqué
		Hypersensibilité huile de ricin	contre-indiqué
Saignement pathologique	contre-indiqué	Saignement pathologique	contre-indiqué
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	contre-indiqué	Antécédent d'accident vasculaire cérébral	déconseillé
Antécédent d'accident ischémique transitoire	contre-indiqué	Antécédent d'accident ischémique transitoire	déconseillé
Insuffisance hépatique sévère	contre-indiqué	Insuffisance hépatique sévère	contre-indiqué
		Enfant et adolescent de moins de 18 ans	contre-indiqué
Patient de plus de 75 ans	contre-indiqué		
Sujet de moins de 60 kg	contre-indiqué		

Figure 4.16 - Copie d'écran pour les détails sur l'impact d'Efient® sur la sécurité (Contre-indications)

Pour les contre-indications nous avons créé un tableau supplémentaire représenté dans la **Figure 4.16** et nous avons affiché des séquences de texte dans la **Figure 4.17** qui expliquent ou/et qui complètent le tableau. Pour le même exemple les détails sur les risques de surdosage sont présentés dans la **Figure 4.18**.

Texte issu du Rapport d'évaluation de la Commission de Transparence

Les deux médicaments sont contre-indiqués aux patients ayant des saignements pathologiques, ainsi qu'une insuffisance hépatique sévère.

Contrairement au clopidogrel, prasugrel n'est pas contre-indiqué aux personnes hypersensibles à l'huile de ricin. Pour les personnes ayant des antécédents vasculaires cérébraux et ischémiques transitoires, le prasugrel est contre-indiqué, tandis que clopidogrel est déconseillé.

Figure 4.17 - Copie d'écran des détails sur les Contre-indications.

Risques de surdosage

Texte issu du RCP

Un surdosage d'Efient® et de Plavix® peut entraîner un temps de saignement prolongé et des complications hémorragiques ultérieures. Il n'existe aucune donnée sur la neutralisation de l'effet pharmacologique ni du prasugrel, ni du clopidogrel ; toutefois, si une correction rapide du temps de saignement prolongé est nécessaire, une transfusion de plaquettes et/ou d'autres produits sanguins peut être envisagée.

[Revenir](#)

Figure 4.18 - Copie d'écran des détails sur les Effets Indésirables Sévères.

Pour représenter l'impact du nouveau médicament sur la facilité d'utilisation, nous présentons les valeurs des différents items relatifs à ce sous-axe dans notre modèle. L'information pour chaque médicament est issue de la description de l'étude clinique présente dans le rapport d'évaluation, ainsi que de la section « posologie et mode d'administration » du RCP. Ces informations sont présentées dans la **Figure 4.19**.

<i>Type d'impact sur la facilité d'utilisation</i>	nouveau médicament	comparateur
Nombre de médicaments par prise		
Fréquence de l'administration		
Durée de l'administration		
Commodité de l'administration		
Durée de traitement		
Invasivité de l'administration		
Complexité de surveillance du traitement		
Ajustement du dosage		
Conclusions des experts		

Figure 4.19 - Impact du nouveau médicament sur la facilité d'utilisation

Dans la version finale nous avons illustré seulement les caractéristiques qui apportent de l'information telle qu'elle est montrée dans la **Figure 4.20**.

Type de l'impact sur la facilité d'utilisation	prasugrel + acide acétylsalicylique	clopidogrel + acide acétylsalicylique
Fréquence de l'administration	1cpr x 1 fois / jour	1cpr x 1 fois / jour
Invasivité de l'administration	admin. orale	admin. orale

Figure 4.20 - Impact d'Efient® sur la facilité d'utilisation (copie d'écran)

Dans une première version de l'interface toutes les informations qui ne concernaient pas le médicament en question étaient présentées en grisé. Cette technique de représentation des connaissances manquantes a été utilisée par [Lamy et al, 2008] et [Yasini et al, 2011]. Mais il a été jugé que ces modalités de représentation surchargeaient trop l'interface en texte et a été abandonnée.

4.3.3 Evaluation de notre outil de visualisation des innovations pharmaceutiques

Le prototype de l'interface a été évalué par 10 médecins appartenant à 5 catégories professionnelles décrites antérieurement. Pour évaluer qualitativement l'interface les professionnels de santé ont répondu à treize questions relatives au classement des

informations en axes et sous-axes, aux aspects ergonomiques de l'outil et aux niveaux de détail de l'information. Les suggestions des évaluateurs pour améliorer l'interface ont été recueillies.

Les principaux résultats ont été les suivants :

Tous les médecins ont apprécié la représentation des informations selon les trois niveaux de granularité : synthétique, intermédiaire et détaillé. Un jeune médecin a suggéré d'ajouter un quatrième niveau de granularité, celui du RCP.

Nos commentaires :

L'accès direct à la monographie du médicament pourrait faire gagner du temps au médecin en lui permettant d'accéder très facilement à cette information. Mais il faut tenir compte du fait que notre logiciel représente un outil de veille et n'a aucune l'intention d'être un outil de prescription utilisable en situation clinique.

Huit médecins sur dix ont été d'accord avec le choix des trois axes de description de l'innovation pharmaceutique (contexte, nouveauté et impact). Un médecin généraliste enseignant a proposé de donner plus de détails sur l'axe de nouveauté. Il a suggéré de présenter un jugement sur les résultats des essais terminés réalisés avant la mise sur le marché du médicament, surtout quand la nouveauté concerne une nouvelle molécule.

Nos commentaires :

Nous utilisons les sources officielles d'information dans notre outil. Il faut aussi mentionner que nous traitons l'information telle qu'elle est présentée dans ces sources. Pour établir l'impact en termes d'efficacité nous nous appuyons notamment sur la valeur du critère d'efficacité principal et sur celle de p, le degré de significativité. Nous ne nous considérons pas autorisés à juger autrement les résultats des essais cliniques.

Concernant les sous-axes de description de l'impact du médicament en termes d'efficacité, sécurité et facilité d'utilisation, un professeur de pharmacologie a insisté sur la mise en évidence de l'information sur la posologie et la sécurité.

Nos commentaires :

Nous admettons le fait que les priorités du médecin peuvent varier selon son domaine thérapeutique. Pour certaines indications la plupart des médicaments de l'arsenal thérapeutique peuvent présenter des données d'efficacité semblables. Dans des cas pareils le

professionnel s'intéresse plus à l'information sur la sécurité et les modalités d'utilisation. Notre objectif a été d'illustrer le plus objectivement possible toutes les caractéristiques les plus importantes qui permettent de décrire l'innovation pharmaceutique du nouveau médicament. Nous avons choisi un ordre de présentation des sous-axes efficacité et sécurité identique à celui utilisé lors de la description des résultats des essais cliniques et dans les conclusions sur le rapport bénéfice-risques.

Un professeur en sciences de l'éducation a mentionné que la dénomination « Facilité d'utilisation » correspondant au dernier axe n'était peut être pas optimale sans proposer d'autre libellé.

Nos commentaires :

Les éléments retenus concourent tous à rendre l'administration du traitement plus ou moins complexe et nous avons conservé le libellé initial.

Les évaluateurs ont proposé d'ajouter certaines informations sur le médicament :

- les modalités d'utilisation (jeune médecin) et la posologie détaillée et précaution d'emploi (professeur de pharmacologie et professeur en sciences de l'éducation).

Nos commentaires :

Nous avons réalisé le prototype d'un outil de veille de l'innovation pharmaceutique et pas de prescription des médicaments. Il ne s'agit en aucune manière d'utiliser cet outil dans la pratique quotidienne.

- le prix global d'une cure (professeur en thérapeutique)

Nos commentaires :

Nous n'avons pas inclus le prix global d'une cure, car il est difficile à déterminer. De manière générale la durée de traitement peut varier selon les médecins et peut dépendre de plusieurs éléments comme l'évolution de la maladie. Mais nous avons introduit le coût du traitement journalier.

- une véritable évaluation indépendante de type Prescrire (médecin généraliste, enseignant et jeune généraliste)

Nos commentaires :

Nous ne nous sentons pas le droit de faire nous-mêmes une interprétation des données. Notre but a été de présenter les informations officielles disponibles au moment de la mise sur le marché du produit

- le taux de remboursement par la Sécurité Sociale (interne de santé publique)

Nos commentaires :

Nous pensons que cette remarque est intéressante et que cette information doit être incorporée dans notre système.

- le fabricant de médicament

Nos commentaires :

L'information est importante. Il s'agit d'un oubli de notre part.

Six médecins sur dix ont jugé suffisants les deux premiers niveaux de granularité de la description pour se forger rapidement une opinion sur le médicament. Les autres ont trouvé que les trois niveaux de granularité sont importants pour pouvoir se faire une opinion.

Neuf médecins sur dix ont trouvé compréhensible la comparaison de la survenue possible et de la fréquence des effets indésirables sévères. Un médecin (généraliste enseignant) juge important de spécifier la fréquence des effets indésirables sévères en donnant le pourcentage enregistré durant les essais cliniques.

Nos commentaires :

La suggestion est intéressante et on pourrait ajouter la fréquence des effets indésirables sévères dans le tableau de la sécurité.

Tous les médecins ont trouvé compréhensible les modalités de comparaison des contre-indications et des risques de surdosage. Un médecin (jeune généraliste) a proposé de remplacer le blanc par un point d'interrogation quand il n'y a pas d'information.

Nos commentaires :

Nous ne sommes pas d'accord avec cette remarque. Nous ne pouvons pas illustrer toutes les informations manquantes par un point d'interrogation, car nous ne pouvons pas savoir tout ce qu'il manque. Par contre quand les sources mentionnent l'élément mais quand sa description n'est pas donnée, nous sommes obligés de le représenter par le point d'interrogation.

Un médecin (professeur en sciences de l'éducation) a conseillé d'afficher le code couleur pour les données de la sécurité.

Nos commentaires :

L'interface affiche le code couleur quand l'utilisateur passe la souris sur la case respective.

Nous tenons à ce que l'interface soit chargée le moins possible.

Huit médecins ont trouvé compréhensible la comparaison de l'efficacité du nouveau médicament et de son comparateur. Un médecin a suggéré de choisir plus pertinemment le comparateur.

Nos commentaires :

Nous ne pouvons pas choisir nous-mêmes le comparateur le plus pertinent. Nous récupérons le comparateur des études cliniques décrites dans les sources officielles.

Un autre médecin a conseillé d'insister plus sur l'impact global, par exemple de mettre plus en valeur la case qui concerne la mortalité.

Nos commentaires :

La suggestion est intéressante, mais pour le faire il faudra d'abord définir l'impact global.

Un jeune généraliste a conseillé d'indiquer le nombre des patients pour chaque critère de jugement concernant le nouveau médicament et son comparateur.

Nos commentaires :

La suggestion est notable. Le nombre des patients qui ont participé dans l'étude permettra de conclure sur l'importance de l'essai clinique réalisé.

Huit médecins ont jugé qu'il est facile de savoir s'il existe d'autres médicaments dans la même classe pharmaco-thérapeutique dans la même indication.

Seulement un médecin sur dix aurait préféré que l'ensemble des informations présentes sur l'interface complète soit présenté en grisé.

Pour l'amélioration de l'interface les suggestions ont été suivantes :

- faire une interface plus gaie (jeune généraliste)

Nos commentaires :

Il est important que notre interface reste simple et claire pour que l'utilisateur puisse repérer assez rapidement l'information qu'il cherche.

- enrichir l'interface avec des études complémentaires, par ex. avec des méta-analyses (médecin hospitalier)

Nos commentaires :

Généralement les méta-analyses ne sont pas disponibles au moment de la mise sur le marché du médicament.

- prévoir de cliquer sur autres médicaments de l'arsenal pour aller voir le RCP ou le rapport d'évaluation (médecin généraliste, enseignant)

Nos commentaires :

Nous sommes d'accord avec ces propositions. Il faut tenir compte que les rapports d'évaluation d'autres médicaments de l'arsenal peuvent être obsolètes au moment de la mise sur le marché du nouveau produit pharmaceutique.

Le temps nécessaire pour se forger une opinion sur l'intérêt d'un nouveau médicament a été estimé à trois minutes par trois professionnels de santé, à 5 minutes par deux médecins et de cinq à dix minutes par deux personnes. Un médecin a affirmé que l'outil est très simple et rapide à utiliser, mais en pratique il est nécessaire de plus de temps pour prendre du recul par rapport au nouveau médicament avec le suivi.

Un médecin a indiqué qu'il lui semble impossible de se faire une idée à partir des sources utilisées (RCP et rapport d'évaluation). Le problème qu'il a rencontré a été la fiabilité des informations de départ.

Nos commentaires :

Nous utilisons les sources officielles disponibles au moment de la mise sur le marché du médicament.

Un autre médecin a mentionné qu'il utilise d'autres sources d'information pour se faire une opinion (les essais cliniques, les articles sur les molécules avant leur mise sur le marché des médicaments).

Nos commentaires :

Le rapport d'évaluation décrit les essais cliniques réalisés avant la mise sur le marché du médicament. Les articles disponibles au même moment décrivent les mêmes essais cliniques. Probablement il serait intéressant de récupérer les résultats des essais cliniques réalisés dans d'autres pays, surtout si le médicament est commercialisé depuis plusieurs années.

Chaque évaluateur a répondu au questionnaire SUS (System Usability Scale). Les questions portent sur divers aspects tels que la convivialité du site, la complexité, la facilité

d'apprentissage, etc. Le score final pour les dix médecins a été de 81.94 correspondant à un « A » (supérieur à 80.3).

4.4 DISCUSSION ET CONCLUSION

Dans ce chapitre nous avons proposé des modalités de visualisation des principales caractéristiques d'un nouveau médicament, nous avons développé un prototype et réalisé une évaluation essentiellement qualitative de celui-ci.

Pour concevoir l'interface nous nous sommes appuyés sur le modèle décrit dans le chapitre précédent. En travaillant sur les modalités de visualisation, nous avons décidé d'introduire quelques renseignements supplémentaires sur le médicament, tels que la date d'autorisation de mise sur le marché, le cout journalier du médicament, la population cible.

Nous avons opté pour évaluation principalement qualitative pour déterminer (i) si le système contient effectivement l'essentiel des informations importantes pour les médecins, (ii) si les moyens graphiques utilisés facilitent la compréhension des informations. Nous avons collecté les suggestions des médecins pour l'amélioration de l'information. De plus nous avons utilisé le questionnaire SUS pour la partie quantitative de l'évaluation. Malgré le nombre modeste d'évaluateurs, l'évaluation a permis d'avoir recours à cinq catégories de médecins, dont l'avis était important pour la confirmation de la complétude du modèle.

Durant la phase de réalisation de l'interface graphique pour la visualisation de l'innovation pharmaceutique nous avons rencontré plusieurs difficultés.

Comme il a été déjà mentionné, pour positionner le nouveau médicament dans l'arsenal thérapeutique, nous avons utilisé l'information issue du rapport d'évaluation. Or, cette information n'est pas toujours explicite. La classe pharmaco-thérapeutique est rarement indiquée, ou, bien au contraire, l'ensemble des médicaments de comparaison est représenté par la classe, sans énumération précise des produits.

Comme le prix du médicament peut influencer le choix du médecin dans la prescription, nous avons jugé important d'illustrer cet aspect par une information sur le cout journalier du traitement. Néanmoins, il n'est pas toujours possible de le calculer, car la posologie peut dépendre de certains paramètres tels que le poids du patient ou son âge.

Parmi les trois axes de l'impact du médicament, la description de la sécurité a été la plus complexe à réaliser à cause de la subtilité de la notion d'effet indésirable. Il y a des effets indésirables qui généralement ne sont pas sévères, mais qui dans un certain contexte peuvent

devenir très importants. C'est par exemple le cas de Pradaxa® où le vomissement postopératoire conduit à un risque d'inefficacité du médicament. De plus, la gravité de l'EI n'est pas toujours mentionnée. La fréquence de l'EI peut ne pas être la même dans le RCP et dans la description des résultats des essais cliniques.

Trois évaluateurs ont mis en doute l'objectivité des informations contenues dans le rapport d'évaluation et les monographies. Il s'agit cependant des sources officielles. Nous nous sommes imposés de rester très factuels dans la présentation des informations. Nous ne souhaitons pas prendre des positions qui peuvent être polémiques comme celles contenues dans la revue « Prescrire » en France.

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'autres systèmes proposant la description de l'innovation pharmaceutique représentée par l'introduction sur le marché d'un nouveau médicament. Les seules sources d'information qui fournissent des données comparatives sur le nouveau médicament d'une manière synthétique sont les synthèses d'évaluations des nouveaux médicaments au Royaume-Uni et les « Drug Fact Boxes » aux Etats-Unis qui sont destinées aux patients [Schwartz *et al*, 2009]. Ces dernières comparent les bénéfices et les principaux effets secondaires du médicament avec ceux de son comparateur. La synthèse est très sommaire, présentée sur une seule page.

Des synthèses d'évaluation des nouveaux médicaments sont disponibles au Royaume Uni sur le site du Centre Régional des Médicaments et des Thérapeutiques (Regional Drug & Therapeutics Centre)

[http://www.nyrdtc.nhs.uk/publications/New_drug_eva/new_drug_eva.php].

Le rapport présente une synthèse sur deux pages des essais cliniques réalisés avec la mention d'autres options de traitement et la comparaison des prix. Malheureusement on ne trouve pas tous les nouveaux médicaments qui arrivent sur le marché français.

Nous avons enrichi l'interface de visualisation en introduisant deux éléments supplémentaires, le nom du laboratoire pharmaceutique producteur du nouveau médicament et le taux de remboursement du médicament par la Sécurité Sociale.

L'outil créé génère automatiquement l'interface homogène à partir des données introduites par l'utilisateur. Il pourrait être utilisé par les agences nationales et par les éditeurs des banques de médicament pour faciliter le travail du médecin dans son processus de veille.

CHAPITRE 5

Discussion générale et conclusions

Dans le cadre de cette thèse nous avons proposé des modalités de présentation des connaissances sur un nouveau médicament à partir des sources disponibles au moment de sa mise sur le marché. Le modèle conceptuel que nous avons proposé permet de décrire avec précision les caractéristiques d'un nouveau produit pharmaceutique qui arrive sur le marché.

Nous avons exploité certaines sections des RCP de 60 nouveaux médicaments et de tous les médicaments (plus de 250) qui font partie de l'arsenal thérapeutique de ces 60 médicaments pour analyser les différentes caractéristiques qui font la nouveauté d'un produit pharmaceutique. Pour le nouveau médicament et pour ses comparateurs nous avons analysé les sections des RCP directement liés à la sécurité d'emploi de ces médicaments. Pour les autres éléments, nous avons analysé le contenu des rapports d'évaluation de ces 60 nouveaux médicaments.

Les sources d'informations choisies pour la description du nouveau médicament sont les plus pertinentes, car elles sont disponibles au moment de la mise sur le marché du médicament et sont rédigées et/ou validées par les autorités sanitaires nationales. Les articles décrivant les résultats des essais cliniques ne sont pas directement exploitables dans notre contexte, car l'information qui en est issue n'est pas présentée d'une manière synthétique. L'information sur les essais cliniques en cours ne nous est pas utile, car elle ne contient pas les résultats de ces essais.

Si les RCP ont presque les mêmes structures et contenus dans tous les pays, les rapports d'évaluation eux ne sont pas identiques; il n'existe pas des rapports équivalents à ceux de la Commission de Transparence. Les sources que nous avons utilisées pour la construction du modèle sont les plus pertinentes pour la France. Il faut noter aussi que l'avis

de la Commission de Transparence est plus complet comparé au rapport européen EPAR ou au rapport d'évaluation du nouveau médicament du Royaume Uni. La FDA des Etats-Unis ne présente aucun rapport d'évaluation comparable à celui de la Commission de Transparence, mais seulement une synthèse sur le type chimique et le potentiel thérapeutique.

Nous avons choisi trois axes principaux pour la description du nouveau médicament : le contexte, la nouveauté et l'impact, qui englobe trois catégories d'information : efficacité, sécurité et facilité d'utilisation.

L'axe « Contexte » permet de décrire le problème de santé et de savoir s'il existe d'autres traitements disponibles pour le même problème de santé. Il est très important de représenter ces informations pour savoir s'il y a des alternatives thérapeutiques et pour catégoriser le type d'effet du nouveau médicament (symptomatique, curatif, etc.). Parmi les quatre composantes du contexte (problème de santé, type d'effet, indication, et arsenal thérapeutique) on trouve que l'indication dans le RCP et le problème de santé à partir de l'indication. Les autres composantes sont présentes dans le rapport d'évaluation de la Commission de Transparence.

L'axe « Nouveauté » regroupe toutes les caractéristiques possibles de la nouveauté du médicament. A ce stade le plus compliqué a été de savoir si le médicament avec une nouvelle molécule a un nouveau mécanisme d'action, sachant que pour les molécules apparues récemment, le mécanisme d'action n'est pas toujours connu. Notamment le médicament avec un nouveau mécanisme d'action et une nouvelle classe pharmaco-thérapeutique est jugé comme une vraie innovation [Aronson, 2008] et pour le médecin cette information est souvent décisive dans la prescription surtout quand il s'agit de la première alternative [Miren et al, 2001].

A l'heure actuelle, aucune autorité de Santé dans un autre pays ne détaille avec une telle précision l'aspect innovant du nouveau médicament.

Nous avons divisé l'axe « Impact » en trois sous-axes. Nous avons proposé d'évaluer l'impact du médicament en termes d'efficacité, sécurité et facilité d'utilisation. Généralement son évaluation ne se fait qu'en termes d'efficacité et de sécurité en se focalisant sur les effets indésirables, et la dernière ne concerne que les effets indésirables. Ceci n'est pas en opposition avec la Déclaration de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins) sur le Progrès Thérapeutique dans le domaine des médicaments [ISDB, 2001] qui avait proposé l'identification du progrès thérapeutique en termes d'efficacité, effets indésirables et

modalités de traitement (observance). Généralement le dernier aspect n'est pas mis en valeur dans les études réalisées.

Pour l'efficacité dans les sources anglo-saxonnes existent deux termes : « effectiveness », qui représente l'efficacité évaluée en pratique clinique quotidienne, et « efficacy » qui représente l'efficacité évaluée seulement dans le cadre des essais cliniques [ISDB, 2001]. Puisque notre travail concerne la caractérisation des nouveaux médicaments, nous ne pouvons pas représenter l'évaluation de l'efficacité en pratique clinique quotidienne (effectiveness) et c'est sur « l'efficacy » que notre analyse s'est focalisée.

Comme nous l'avons déjà mentionné dans le chapitre 3 dans l'étude de l'impact, le plus compliqué a été d'évaluer la sécurité d'utilisation du médicament. Par exemple la fréquence des effets indésirables sévères, enregistrée pendant la réalisation de l'essai clinique, peut parfois différer de celle mentionnée dans le RCP. Dans ce cas nous avons opté pour la fréquence la plus importante.

La facilité d'utilisation est sous-entendue et est pas mentionnée de manière explicite. Elle concerne à la fois le patient et le médecin. Les items que nous avons inclus dans la description de cet axe ont été déduits des sources exploitées pour les 60 médicaments.

Nous avons proposé un prototype d'interface pour la présentation d'informations comparatives sur le nouveau médicament et son comparateur. Il faut mentionner que jusqu'à présent il n'existait pas d'outil qui permettait de le faire. Les Drug Facts Box proposés par [Schwartz *et al*, 2009] destinés aux patients offre une comparaison de l'efficacité et de la sécurité du nouveau médicament par rapport à son comparateur de l'essai clinique. Ces documents sont très sommaires car ils ne prennent en considération que quelques critères de jugement et quelques effets indésirable.

Le prototype que nous avons développé reflète l'information contenue dans les sources officielles dans la période de mise sur le marché du médicament. Les évaluateurs ont apprécié la simplicité de la représentation de l'information et la facilité d'utilisation de l'outil. L'évaluation a permis d'enrichir la représentation des informations sur le nouveau médicament avec quelques éléments supplémentaires proposés par les évaluateurs, tels que le taux de remboursement par la Sécurité Sociale et le fabricant du médicament. Les trois niveaux de granularité ont aussi été appréciés par les évaluateurs. Ce moyen de présentation de l'information est le plus adapté dans notre contexte, car il permet au médecin de naviguer facilement à partir de la vue la plus synthétique vers la plus détaillée et d'avoir l'information nécessaire sans lecture complète des monographies et des rapports d'évaluation.

L'évaluation du prototype effectuée avec les médecins de différentes catégories professionnelles nous a donné quelques idées supplémentaires pour enrichir la présentation des nouvelles informations sur l'efficacité et la sécurité du médicament, notamment le nombre des patients (en plus des pourcentages) pour la présentation des résultats sur les critères de jugement et le nombre total des participants à l'essai clinique, et la fréquence exacte enregistrée pour l'effet indésirable sévère.

Pour la représentation de l'efficacité dans le cas des essais cliniques, lorsque plusieurs essais sont résumés dans le rapport d'évaluation, nous avons choisi de sélectionner l'étude la plus pertinente du point de vue des experts ayant rédigé ce rapport.

L'outil que nous avons proposé génère automatiquement l'interface homogène pour n'importe quel médicament à partir des données introduites sur chaque nouveau médicament. Plusieurs perspectives d'utilisation sont envisageables. Cet outil pourrait être utilisé par des agences nationales, telles que la Haute Autorité de Santé et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et des agences internationales telles que l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency). De même, cet outil pourrait être utilisé par les départements de formation continue des médecins, des éditeurs des logiciels médicaux pour faciliter le travail du médecin dans son processus de veille. Les compagnies pharmaceutiques pourraient utiliser notre modèle pour présenter leurs nouveaux médicaments de manière objective.

Bibliographie

[Alexander et al, 2011] Alexander GC, O'Connor AB, Stafford RS. "Enhancing prescription drug innovation and adoption". *Ann Intern Med* 2011, 154:833–837.

[Ahlqvist-Rastad et al, 2004] Ahlqvist-Rastad J, Bardelay D, Beermann B, Mignot G. "Judging the therapeutic value of drugs: A comparison between La revue Prescrire and Information från Läkemedelsverket, the bulletin of the Swedish Medical Products Agency". *The International Journal of Risk and Safety in Medicine* 2004; 16:83-90.

[Anderruthy, 2009] Anderruthy J-N. Techniques de veille et e-réputation. Editions ENI 2009.

[Aronson, 2008] Aronson JK. "Something new every day: defining innovation and innovativeness in drug therapy." *J Ambul Care Manage.* 2008; 31(1):65-8.

[Auvray et al, 2003] 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* 2003 ; n° 73.

[Balmisse et al, 2008] Balmisse G, Meingan D. «La veille 2.0 et ses outils». *Hermès science* 2008.

[Borsci et al, 2009] Borsci S, Federici S, Lauriola M. "On the dimensionality of the System Usability Scale: a test of alternative measurement models". *Cogn Process.* 2009; 10(3): 193-7.

[Boutin] Boutin F. BibliMed : une approche 2.0 de la recherche documentaire biomédicale. Disponible : http://www2012.org/proceedings/ciuen/87_BibliMed.pdf , consulté le 30/10/2012

[Caamaño et al, 2002] Caamaño F, Figueiras A, Gestal-Otero JJ. Influence of commercial information on prescription quantity in primary care. *Eur J Public Health*. 2002; 12(3):187-91.

[Caprino et al, 2006] Caprino L, Russo P. “Developing a paradigm of drug innovation: an evaluation algorithm”. *Drug Discov Today*. 2006; 11: 999-1006.

[Castro et al 2006] Castro AG, Rocca-Serra P, Stevens R, Taylor C, Nashar K, Ragan MA, Sansone SA. “The use of concept maps during knowledge elicitation in ontology development processes – the nutrigenomics use case.” *BMC Bioinformatics* 2006, 7:1–14.

[Chauhan et al, 2008] Chauhan D, Mason A. “Factors affecting the uptake of new medicines in secondary care - a literature review.” *J Clin Pharm Ther*. 2008; 33(4):339-48.

[Chittaro, 2001] Chittaro L. “Information visualization and its application to medicine.” *Artif Intell Med* 2001; 22(2): 81-8.

[Coffey et al, 2006] Coffey JW, Hoffman RR, Cañas AJ. “Concept map-based knowledge modeling: perspectives from information and knowledge visualization”. *Information Visualization Journal* 2006, 5:192–201.

[ConSORT 2010] ConSORT “Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials”. *BMJ* 2010.

[Coste et al, 1998] Coste J, Séné B, Milstein C, Bouée S, Venot A. “Indicators for the automated analysis of drug prescribing quality”. *Methods Inf Med* 1998, 37:38–44.

[Daley et al, 2010] Daley J, Torre DM. “Concept maps in medical education: an analytical literature review.” *Med Educ* 2010, 44:440–448.

[Dorosz, 2010] Dorosz Ph, Vital Durand D, Le Jeune C. « Guide pratique des médicaments ». Maloine 2010.

[Duclos et al, 2000] Duclos C, Venot A. “Structured representation of drug indications: lexical and semantic analysis and object-oriented modeling”. *Methods Inf Med* 2000, 39:83–87.

[Duclos et al, 2004] Duclos C, Cartolano GL, Ghez M, Venot A. “Structured representation of the pharmacodynamics section of the summary of product characteristics for antibiotics: application for automated extraction and visualization of their antimicrobial activity spectra”. *J Am Med Inform Assoc* 2004, 11:285–293.

[Dybdahl et al, 2004] Dybdahl T, Andersen M, Søndergaard J, Kragstrup J, Kristiansen IS. “Does the early adopter of drugs exist? A population-based study of general practitioners' prescribing of new drugs”. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 60(9) :6 67-72.

[Dybdahl et al, 2005] Dybdahl T, Andersen M, Kragstrup J, Kristiansen IS, Søndergaard J. “General practitioners' adoption of new drugs and previous prescribing of drugs belonging to the same therapeutic class: a pharmacoepidemiological study”. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60(5): 526-33.

[Edwards et al, 2000] Edwards R, Aronson JK. “Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management”. *Lancet* 2000, 356:1255–1259.

[Florentinus et al, 2007] Florentinus SR, van Hulten R, Kloth ME, Heerdink ER, Griens AM, Leufkens HG, Groenewegen PP. “The effect of pharmacotherapy audit meetings on early new drug prescribing by general practitioners.” *Ann Pharmacother.* 2007; 41(2):319-24.

[Florentinus et al, 2009] Florentinus SR, Heerdink ER, van Dijk L, Griens AM, Groenewegen PP, Leufkens HG. “Is new drug prescribing in primary care specialist induced?” *BMC Health Serv Res.* 2009; 9:6.

[Garjón et al, 2012] Garjón F.J, Azparren A, Vergara I, Azaola B, Loayssa J.R. Adoption of new drugs by physicians: a survival analysis. *BMC Health Services Research.* 2012, 12:56.

[Glover, 2007] Glover GJ. “The Influence of Market Exclusivity on Drug Availability and Medical Innovations.” *AAPS Journal*. 2007; 9(3): E312-E316.

[Greenhalgh, 1997] Greenhalgh T. “How to read a paper. The Medline database”. *BMJ*. 1997; 315(7101): 180–183.

[HAS, 2010] HAS Guide méthodologique. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Décembre 2010.

Disponible : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf

[Henry, 2010] Henry D. “Doctors and Drug Companies: Still Cozy after All These Years”. *PLoS Medicine* 2010; 7(11): e1000359.

[Høyen et al, 2008] Høyen S, Straand J, Brekke M. “How do general practitioners keep up-to-date on pharmacotherapy?” *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2008; 128(23):2692-5.

[IAAT 2005] IAAT *Note de synthèse*. « La veille stratégique. Du concept à la pratique. » 2005.

[Iordatii et al, 2011-1] Iordatii M, Venot A, Duclos C. “Identification and analysis of sources relative to the characteristics of pharmaceutical innovation”. *International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*, Chisinau (Moldavie), July, 2011.

[Iordatii et al, 2011-2] Iordatii M, Venot A, Duclos C. « Construction d'outil pour détecter et caractériser les innovations thérapeutiques: étude de faisabilité », *JFIM* 2011, Tunis, 23-25 septembre 2011.

[Iordatii et al, 2013] Iordatii M, Venot A, Duclos C. “Designing concept maps for a precise and objective description of pharmaceutical innovations”. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2013, 13:10.

[ISDB, 2001] International Society of Drug Bulletins (ISDB). “Declaration on therapeutic advance in the use of medicines”. Paris; 2001.

[Jacoby et al, 2003] Jacoby A, Smith M, Eccles M. A qualitative study to explore influences on general practitioners' decisions to prescribe new drugs. *Br J Gen Pract.* 2003; 53: 120–125.

[Kushniruk et al, 2004] Kushniruk AW, Patel VL. “Cognitive and usability engineering methods for the evaluation of clinical information systems”, *J. Biomed. Inform* 2004, 37: 56–76.

[Lamy et al, 2008-1] Lamy J-B, Duclos C, Bar-Hen A, Ouvrard P, Venot A. “An iconic language for the graphical representation of medical concepts”. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2008; 8:16.

[Lamy et al, 2008-2] Lamy J-B, Venot A, Bar-Hen A, Ouvrard P, Duclos C. “Design of a graphical and interactive interface for facilitating access to drug contraindications, cautions for use, interactions and adverse effects”. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2008; 8: 21.

[Layton et al, 2007] Layton MR, Sritanyarat W, Chadbunchachai S, Wertheimer AI. “Sources of information for new drugs among physicians in Thailand”. *Pharm World Sci.* 2007; 29(6):619-27.

[Lexchin, 1997] Lexchin J. “What information do physicians receive from pharmaceutical representatives?” *Can Fam Physician.* 1997; 43: 941–945.

[Lexchin, 2012] Lexchin J. “International comparison of assessments of pharmaceutical innovation”. *Health Policy.* 2012; 105(2-3):221-5.

[Liu et al, 1998] Liu JH, Milstein C, Séné B, Venot A. “Object-oriented modeling and terminologies for drug contraindications”. *Methods Inf Med* 1998, 37:45–52.

[Lowe et al, 1994] Lowe HJ, Barnett GO. “Understanding and using the medical subject headings (MeSH) vocabulary to perform literature searches”. *JAMA*. 1994; 271(14):1103-8.

[Malone et al, 2004] Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP, Van Bergen RC, Duncan-Edgar BS, Solomon SL, Lipton RB. “Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions”. *J Am Pharm Assoc* 2004, 44:142–151.

[Malone et al, 2006] Malone P, Kier K, Stanovich J. “Drug Information: A Guide for Pharmacists”. New York: *McGraw-Hill*, 2006.

[Mason, 2008] Mason A. “New medicines in primary care: a review of influences on general practitioner prescribing.” *J Clin Pharm Ther*. 2008; 33(1):1-10.

[McGettigan et al, 2001] McGettigan P, Golden J, Fryer J, Chan R, Feely J. “Prescribers prefer people: The sources of information used by doctors for prescribing suggest that the medium is more important than the message” *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 51(2): 184–189.

[Miaux, 2010] Miaux JF. « Mise en œuvre d’une activité de veille. Le cas de Réseau Ferré de France » *CNAM* 2010.

[Milstein et al, 1995] Milstein C, de Zegher I, Venot A, Séné B, Pietri P, Dahlberg B. “Modeling drug information for a prescription-oriented knowledge base on drugs”. *Methods Inf Med* 1995, 34:318–327.

[Mintzes et al, 2002] Mintzes B, Barer ML, Kravitz RL, Kazanjian A, Bassett K, Lexchin J, Evans RG, Pan R, Marion SA. “Influence of direct to consumer pharmaceutical advertising and patients' requests on prescribing decisions: two site cross sectional survey”. *BMJ*. 2002; 324 (7332): 278-9.

[Miren et al, 2001] Miren I Jones, Sheila M Greenfield, Colin P Bradley. “Prescribing new drugs: qualitative study of influences on consultants and general practitioners”. *BMJ*. 2001; 323:1-7.

[Motola et al, 2005] Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N. “Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003”. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 59(4): 475–478.

[Motola et al, 2006] Motola D, De Ponti F, Poluzzi E, Martini N, Rossi P, Silvani MC, Vaccheri A, Montanaro N. “An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs?” *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 62(5):610-6.

[Muijrsers et al, 2005] Muijrsers P EM, Grol R PTM, Sijbrandij J, Janknegt R, Knottnerus J A. “Differences in prescribing between GPs. Impact of the cooperation with pharmacists and impact of visits from pharmaceutical industry representatives”. *Family Practice* 2005; 22(6): 624-630.

[Murphy et al, 2009] Murphy JE, Malone DC, Olson BM, Grizzle AJ, Armstrong EP, Skrepnek GH. “Development of computerized alerts with management strategies for 25 serious drug-drug interactions”. *Am J Health Syst Pharm* 2009, 66:38–44.

[NCBI, 2002] National Center for Biotechnology Information (US). “The NCBI Handbook”. Jo McEntyre, Jim Ostell, 2002.

Disponible au <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21101/>

[Nony et al, 1995] Nony P, Boissel JP, Lièvre M, Cucherat M, Haugh MC, Dayoub G. Introduction to meta-analytic methodology, *Rev Med Interne*. 1995; 16(7):536-46.

[Oshikoya et al, 2011] Oshikoya K A, Oreagba I, Adeyemi O. “Sources of drug information and their influence on the prescribing behaviour of doctors in a teaching hospital in Ibadan, Nigeria” *Pan African Medical Journal*. 2011; 9:13.

[Paling, 2003] Paling J. “Strategies to help patients understand risks”. *BMJ* 2003; 327: 745–748.

[Prescrire, 2005] La Revue Prescrire « Martindale – the complete drug reference 34th edition. Toujours la référence mondiale en thérapeutique médicamenteuse ». Prix Prescrire 2005. Disponible au <http://www.prescrire.org/docus/prixL2005n4.pdf>

[Prosser et al, 2003] Prosser H, Almond S, Walley T. “Influences on GPs' decision to prescribe new drugs-the importance of who says what”. *Fam Pract.* 2003; 20(1):61-8.

[Saadé et al, 2007] Saadé RG, Otrakji CA. “First impressions last a lifetime: effect of interface type on disorientation and cognitive load”. *Comput Hum Behav* 2007; 23: 525–535.

[Salman et al, 2012] Salman YB, Cheng HI, Patterson PE. “Icon and user interface design for emergency medical information systems: a case study.” *Int J Med Inform.* 2012; 81(1):29-35.

[Scholten et al, 2005] Scholten RJPM, Clarke M, Hetherington J. The Cochrane Collaboration, *European Journal of Clinical Nutrition* (2005) 59: Suppl 1, 147–149.

[Schwartz et al, 2009] Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. “Using a drug facts box to communicate drug benefits and harms: two randomized trials”. *Ann Intern Med* 2009, 150:516–527.

[Séné et al, 1995] Séné B, Venot A, de Zegher I, Milstein C, Errore S, de Rosis F, Strauch G. (1995) “A general model of drug prescription.” *Methods Inf Med*, 34:310–317.

[Sermet, 2007] Sermet C. « La prise en compte de l'innovation thérapeutique dans les politiques de prix et de remboursement des médicaments » Une approche internationale. *Revue française des affaires sociales*, 2007; 3:319-341.

[Spurling et al, 2010] Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Othman N, Vitry AI. “Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review.” *PLoS Med.* 2010; 7(10):e1000352.

[Stafford et al, 2009] Stafford RS, Wagner TH, Lavori PW. “New, but not improved? Incorporating comparative-effectiveness information into FDA labeling”. *N Engl J Med* 2009, 361:1230–1233.

[Staggers et al, 2000] Staggers N, Kobus D. “Comparing response time, errors, and satisfaction between text-based and graphical user interfaces during nursing order tasks”. *J Am Med Inform Assoc* 2000; 7(2): 164-76.

[Tamblyn et al, 2003] Tamblyn R, McLeod P, Hanley JA, Girard N, Hurley J. Physician and practice characteristics associated with the early utilization of new prescription drugs. *Med Care*. 2003; 41(8):895-908.

[Vancelik et al, 2007] Vancelik S, Beyhun NE, Acemoglu H, Calikoglu O. “Impact of pharmaceutical promotion on prescribing decisions of general practitioners in Eastern Turkey.” *BMC Public Health*. 2007; 7:122.

[Velo, 2008] Velo G. “Erice statement on drug innovation”. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65(3): 440–441.

[Venot et al, 1999] Venot A, Duclos C. “Methodology for the analysis and representation of the medical information about drugs in the summary of product characteristics (SPC)”. *Proc AMIA Symp* 1999, 166–170.

[Venot et al, 2012] Venot A, Quantin C, Burgun A, Collectif. « Informatique médicale, e-Santé - Fondements et applications ». *Springer* 2012.

[Wang Baldonado et al, 2000] Wang Baldonado MQ, Woodruff A, Kuchinsky A. “Guidelines for Using Multiple Views in Information Visualization”. *AVI* 2000; 110-119.

[Yasini et al, 2011] Yasini M, Duclos C, Lamy JB, Venot A. "Facilitating access to laboratory guidelines by modeling their contents and designing a computerized user interface." *Stud Health Technol Inform* 2011; 169: 487-91.

Annexe A

Levels of Evidence and Grades of Recommendation:

A Guidelines Advisory Committee (GAC) Comparison of Guideline Developer's Evidence Taxonomies

GAC Level of Evidence to Recommend	ACC/AHA	AHCPR	AHRQ	CTHPHC	CCOPGI	CPSO	ICSI	SIGN	USPTF
Excellent/Good Evidence to Recommend	Class I Class III	Grade A	Class I	Level I	Grade EV	Level I Level II	Class A Class M	1++/A 1+/A	Grade A
Fair Evidence to Recommend	Class II a	Grade B	Class II	Level II-1 Level II-2	Grade PE	Level III	Class B Class C Class D	1- 2++/B 2+/C	Grade B Grade D
Insufficient (Poor) Evidence to Recommend	Class II b	Grade C	Class III	Level II-3	Grade O	Level IV	Class D	2-3/D	Grade C Grade I
Consensus Opinion		Grade D	Class III	Level III	Grade C Grade E Grade X	Level V	Class R Class X	4/D	

Acronyms:

ACC/AHA: American College of Cardiology and the American Heart Association: Recommendations and Level of Evidence

AHCPR: Agency for Healthcare Policy and Research: Evidence Grading System

AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality: Strength of Evidence Rating

CCOPGI: Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative: Evidence-Based Categorization Scheme

CPSO: College of Physicians and Surgeons of Ontario

ICSI: Institute for Clinical Systems Improvement: Evidence Grading System

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Levels of Evidence

USPTF: U.S. Preventive Services Task Force: Classification

Source [Malone et al, 2006]

Annexe B

The MedDRA Terminology SOC (SYSTEM ORGAN CLASS)

List – Internationally Agreed Order

SOC Infections and infestations
SOC Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
SOC Blood and lymphatic system disorders
SOC Immune system disorders
SOC Endocrine disorders
SOC Metabolism and nutrition disorders
SOC Psychiatric disorders
SOC Nervous system disorders
SOC Eye disorders
SOC Ear and labyrinth disorders
SOC Cardiac disorders
SOC Vascular disorders
SOC Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
SOC Gastrointestinal disorders
SOC Hepatobiliary disorders
SOC Skin and subcutaneous tissue disorders
SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders
SOC Renal and urinary disorders
SOC Pregnancy, puerperium and perinatal conditions
SOC Reproductive system and breast disorders
SOC Congenital, familial and genetic disorders
SOC General disorders and administration site conditions
SOC Investigations
SOC Injury, poisoning and procedural complications
SOC Surgical and medical procedures
SOC Social circumstances

Résumé

De nombreuses innovations pharmaceutiques sont mises sur le marché chaque année. Les sources d'information sur les médicaments sont nombreuses. Le médecin a besoin de déterminer rapidement et facilement quel nouveau médicament peut être utilisé dans sa pratique.

Notre thèse a pour objectif : (i) d'identifier de manière exhaustive les sources d'information disponibles sur le médicament ; (ii) d'identifier tous les éléments nécessaires au médecin pour juger de l'intérêt présenté pour lui par un nouveau médicament; (iii) de créer et d'évaluer une présentation ergonomique de ces éléments, en développant un prototype destiné à faciliter la consultation des informations.

Nous nous sommes positionnés au moment de la mise sur le marché du médicament. A partir des sources disponibles dans la période de mise sur le marché en France, notamment les RCP et les rapports de la Commission de Transparence, nous avons construit un modèle conceptuel qui regroupe les principales caractéristiques du nouveau médicament en le positionnant par rapport à l'arsenal thérapeutique. Puis, nous avons créé un outil logiciel qui génère automatiquement une interface homogène à partir des données introduites sur le nouveau médicament. Cet outil doit aider le médecin à comparer un nouveau médicament au moment de sa mise sur le marché à ceux qui sont déjà prescrits pour la même indication.

Cet outil pourrait être utilisé par des agences nationales et internationales du médicament, les départements de formation continue des médecins et des éditeurs des logiciels médicaux. Les compagnies pharmaceutiques pourraient également utiliser notre modèle pour présenter leurs nouveaux médicaments de manière objective.

Mots-clefs : Veille scientifique, outil de veille, médicament, innovation pharmaceutique, sources d'information, extraction de l'information, modélisation de connaissances, visualisation d'information, évaluation du médicament.

Abstract

Many pharmaceutical innovations are launched onto the market each year. The sources of drug information are numerous. The physician needs to be able to determine quickly and easily whether the new manufactured product is potentially useful for his practice.

Our thesis aims (i) to identify exhaustively the various sources of information available on the drug, (ii) to identify all the elements necessary for the physician to judge interest presented to him by a new pharmaceutical product, (iii) to create and evaluate ergonomic presentation of these elements, developing a prototype to facilitate the consultation of the new drug information.

We have positioned ourselves at the time of placing on the market of the drug. Basing on sources available at the time of the placing on the market in France, including Summary of Product Characteristics (SPC) and the reports of the Transparency Committee, we have constructed a conceptual model that regroups the main features of the new drug positioning it with respect to the therapeutical arsenal. Then, we have created a software tool that generates automatically a homogeneous interface from the introduced data about the new drug. This tool must help the physician to compare a new drug at the time placing it on the market compared with those already prescribed for the same indication.

This tool could be used by the national and international drug regulation agencies, editors of drug databases and medical software. Pharmaceutical companies could use our model to show objectively their new drugs.

Keywords: Scientific monitoring, monitoring tool, medicine, pharmaceutical innovation, information sources, information retrieval, knowledge modeling, information visualization, drug evaluation.