



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluation du pivalate de tixocortol (Pivalone®) prescrit en France par
les médecins généralistes dans le rhume**

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 28 juin 2017 à 18h
au Pôle Recherche
Par Marc STÉPHAN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT

Madame le Docteur Sophie GAUTIER

Monsieur le Docteur Julien RICHARD

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Matthieu CALAFIORE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CH : Centre hospitalier

CNAMTS : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie

DGS : Direction générale de la santé

DSS : Direction de la sécurité sociale

DRP : Désobstruction rhino-pharyngée

ECR : Essai clinique randomisé

EPOS : European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps

ETP : Éducation thérapeutique du patient

GPIP : Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique

HAS : Haute autorité de santé

IMS-EPPM : Étude permanente sur la prescription médicale d'IMS Health

IRDES : Institut de recherche et documentation en économie de la santé

NALT : Nasal associated lymphoid tissue

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PCR : Polymerase chain reaction

SMR : Service médical rendu

VRS : Virus respiratoire syncytial

Table des matières

Résumé	8
Introduction	12
1. Historique du rhume.....	12
2. Épidémiologie du rhume.....	12
3. Impact du rhume.....	13
4. De la physiologie à la physiopathologie rhinologique.....	14
5. Thérapeutique du rhume selon la médecine fondée par les preuves.....	23
6. Introduction au Pivalate de tixocortol.....	24
Matériels et Méthodes	35
1. Méthode.....	35
2. Recrutement.....	35
3. Échantillonnage.....	35
4. Recueil de l'information.....	36
5. Méthode d'analyse.....	36
6. Saturation des données.....	36
Résultats	38
1. Explorer l'expérience des praticiens dans le rhume.....	39
2. Explorer l'expérience d'une molécule : le Pivalate de tixocortol.....	42
Discussion	54
1. De la théorie à la pratique en contexte de rhume.....	54
2. D'une prescription rationnelle à une prescription influencée.....	57
3. Les biais de cette étude.....	66
Conclusion	69
Éthique	72
Références Bibliographiques	73
Annexes	80

RÉSUMÉ

Contexte : Le pivalate de tixocortol (Pivalone®) est un corticostéroïde intranasal majoritairement prescrit en France par les médecins généralistes dans le rhume. Une revue Cochrane en 2015 concluait à l'absence de bénéfice de l'usage des corticostéroïdes intranasaux dans la rhinopharyngite virale.

Objectifs : Cette étude explore les représentations des médecins généralistes à prescrire du Pivalone® dans le rhume.

Méthode : Douze entretiens compréhensifs ont été réalisés auprès de médecins généralistes, recrutés aléatoirement, de la région Hauts-de-France. L'analyse de cette étude qualitative a été réalisée par N'Vivo 11.

Résultats : La prescription de Pivalone® s'appuie premièrement sur des arguments médicaux (pathologie triviale mais gênante, indication, balance bénéfice-risque, terrain, forme galénique). La tolérance et l'absence d'effets indésirables notables en faisaient une référence pour une prescription facile. Deuxièmement, des déterminants socio-culturels ont été avancés par les praticiens (automatisme, réflexe, empirisme, empathie, dépréciation, restriction de l'usage d'antibiothérapie, formation pharmacologique restreinte, auto-prescription de la molécule). Enfin, la prescription de Pivalone® était soumise à différentes influences permettant de définir un argumentaire médico-économique prévalent : bon marché, dernière pulvérisation disponible parmi les alternatives, dernière remboursée, lobbying ancien de la visite médicale par « Pivalone-néomycine® », gain de temps en consultation.

Conclusion : La prescription de Pivalone® dans le rhume manque de rigueur scientifique mais s'appuie sur un argumentaire socio-culturel de l'expérience. Elle peut être influencée par son positionnement unique au sein d'un déremboursement progressif des médicaments de confort. Une influence implicite entre laboratoire, experts, sécurité sociale et praticiens témoigne d'une vigilance à maintenir pour assurer l'indépendance médicale.

Avant-Propos

ICI PARIS HEBDO

DU 30 OCTOBRE AU 5 NOVEMBRE 1963

**IL EST DIFFICILE
DE L'ÉVITER...
MAIS VOICI**

Comment guérir votre rhume

EN ce moment tout le monde, ou presque, est enrhumé. L'automne insolite que nous subissons, avec sa chaleur humide et ses brouillards, favorise la multiplication des microbes. Par ailleurs, votre organisme est exposé à de brusques changements de température : dans les intérieurs on étouffe, dehors il fait presque froid. Si bien

que, fatalement, vous êtes, ou vous allez être, enrhumé. Voici donc le traitement que nous vous proposons ; il coupera rapidement votre début de grippe.

Lorsque vous vous sentez le nez pris, la gorge sèche, la tête lourde, le dos frissonnant, absorbez vite deux comprimés d'aspi-

rine vitaminée (vous en trouverez en pharmacie). Puis buvez une tasse de café noir et fort où vous aurez ajouté une cuillerée à soupe de crème fraîche et deux cuillerées de cognac. Sucrez à volonté et avalez la boisson brûlante. Ce breuvage, en stimulant vos surrénales, stoppera votre rhume. Si vos nerfs supportent mal le café « entier », remplacez-le par du

décaféiné. L'action sera aussi efficace.

Après cela, vous vous sentirez d'attaque. Cependant, votre nez peut être encore légèrement bouché, vos sinus douloureux. Essayez alors cette autre recette : trempez votre main gauche — jusqu'au-dessus du poignet — dans une cuvette d'eau très chaude (40° au thermomètre). Restez dix minutes

dans ce bain. Vous sentirez votre tête et vos narines se dégager.

Pour plus de précaution, désinfectez votre nez avec quelques gouttes d'huile nasale aux essences aromatiques. La nuit, entourez votre coup d'un foulard de soie. Et, surtout, ne prenez pas, sans ordonnance médicale, de drogues contenant des antibiotiques néfastes pour le foie et l'intestin.

INTRODUCTION

1. Historique du rhume :

Il faut attendre l'année 1958 pour que sorte un papier d'une grande littérature : Archives of Internal Medicine, prédécesseur du JAMA internal Medicine, provenant de l'équipe de Jackson G. pour reconnaître le rhume banal en tant qu'entité clinique (1).

2. Epidémiologie du rhume

Les infections virales ORL représentent le type d'infection le plus courant de l'Homme.

Un enfant en âge d'aller à l'école, présente en moyenne 7 à 10 rhumes par an alors qu'un adulte, en moyenne 2 à 5, selon la revue The Lancet (2).

Selon l'Observatoire de la Médecine Générale, site internet (3) édité par la Société Française de Médecine Générale de 2004 à 2012 permettant d'apporter une information épidémiologique sur les pathologies et leur prise en charge en ville, la rhinopharyngite ou le rhume est la 4^e affection la plus fréquemment rencontrée en médecine de ville, observation extraite pour l'année la plus récente en 2009.

Le pourcentage d'actes dans la région Nord-Pas de Calais, en 2009 dans l'indication de la rhinopharyngite est concordant avec une haute prévalence de la pathologie dans la population pédiatrique pour un cumul des deux sexes, notamment chez les enfants de la tranche d'âge de 2 à 9 ans. Ce taux est quasiment le double de la moyenne nationale.

3. Impact du rhume :

Chaque année, aux Etats-Unis, environ 25 millions sur les 324 millions de patients américains consultent leur médecin de famille pour une infection respiratoire haute sans complication. Le rhume engendre environ 20 millions de jours d'absence professionnelle et 22 millions au niveau scolaire, ce qui représente un véritable impact en matière de santé (4).

La médecine générale est une médecine clinique, suivant son étymologie, « au lit » du patient. A la fin des études médicales françaises, le fossé entre les soins tertiaires et les soins primaires apparaît de façon flagrante.

La consultation du rhume fait souvent suite à des automédications préalables devant des signes coutumiers et relativement bénins. Mais qu'apporte la consultation médicale dans cette pathologie ?

La consultation du rhume a l'intérêt de rassurer le patient devant la bénignité de ses symptômes par le biais d'un entretien clair et d'un examen clinique permettant d'exclure toute surinfection bactérienne. Les messages de prévention ont alors tout leur sens devant la contagiosité de la maladie virale : hygiène des mains et éviction des projections notamment.

Mais trop souvent, en France, une consultation qui n'aboutit pas à la rédaction d'une ordonnance n'est pas jugée favorablement par le patient, qui a longtemps été habitué à un traitement pour un symptôme. Les médecins semblent malgré tout volontaires pour modifier leurs pratiques (5).

La gêne fonctionnelle est quant à elle bien réelle et les motifs de reconsultation et d'arrêts de travail fréquents.

Toutes les tentatives d'informations déclinées semblent vaines quoi qu'en dise le célèbre adage : « un rhume traité dure une semaine, un rhume que l'on ne traite pas dure sept jours ».

En France, les médecins généralistes ont majoritairement recours à une spécialité remboursée par la sécurité sociale dans la rhinite virale : le Pivalone®.

Selon les données IMS-EPPM, sur un cumul mobile annuel de printemps 2016, Pivalone® 1% a fait l'objet de 8 914 490 prescriptions. Ces données sont fournies par l'IRDES.

Suivant la base statistique Medic'AM (6) gérée par la CPAM concernant le Pivalone, une base de remboursement de 34 405 358€ a été avancée pour l'année 2016 et 14 168 075 boîtes de Pivalone® ont été remboursées au cours de l'année 2016, soit l'équivalent de 10 819 451€.

Selon la HAS, cette molécule est majoritairement prescrite dans la rhinopharyngite aiguë (le rhume banal) à un taux correspondant à 47% des prescriptions (7).

4. De la physiologie à la physiopathologie rhinologique

I. Anatomie des cavités nasales:

Situées de part et d'autre de la ligne médiane, au-dessus de la cavité buccale osseuse, au-dessous de la base du crâne et en dedans des cavités orbitaires, les cavités nasales sont constituées de quatre parois (8) :

1. la paroi latérale

Trois zones sont distinguées selon J.Ramadier au niveau de la paroi latérale des cavités nasales: la zone turbinale (postérieure) occupée par les cornets, dispositifs d'augmentation de surface très efficaces et méats nasaux, prétrabinaire

(antérieure) correspondant à une dépression de la paroi latérale des narines et sus-turbinale (supérieure), située entre la ligne d'attache des cornets ethmoïdaux et la lame criblée.

2. la paroi médiale

La paroi médiale est surtout le siège de la tache vasculaire, très richement vascularisée et source d'épistaxis à répétition dans la pathogenèse. Les nombreux capillaires visibles sont également la source d'un transsudat servant à l'humidification et protégeant de fait cette région de transition.

3. la paroi supérieure

Elle correspond au dos du nez et est recouverte d'une muqueuse au niveau des orifices de la lame criblée et des différents canaux de la région.

4. la paroi inférieure

Elle est recouverte de muqueuse et constitue le plancher des cavités nasales. Elle se continue en arrière par la face postérieure du voile du palais.

II. Vascularisation et innervation des cavités nasales:

Cibles thérapeutiques pendant de longues années par l'intermédiaire des vasoconstricteurs nasaux lors de la rhinite avant d'y rattacher une balance bénéfice-risque défavorable, deux systèmes contribuent à la vascularisation de la cavité nasale: le système carotidien externe et interne.

Les veines satellites du réseau artériel, proviennent d'un réseau muqueux très dense et se dirigent vers les veines cérébro-méningées. Elles sont dotées d'un réseau superficiel et profond en anastomoses (9).

Les lymphatiques du nez se jettent dans les nœuds submandibulaires.

L'innervation est fondée sur le nerf olfactif pour la partie supérieure des parois des cavités nasales. Le reste des cavités nasales est soumis à une innervation sensitive et végétative.

Le cycle nasal correspond à des variations d'épaisseur de la muqueuse suivant son degré de réplétion au niveau de la cloison et de la face médiale des cornets nasaux et en sens inverse de la filière respiratoire, susceptibles de ralentir le flux respiratoire.

Des variations périodiques de l'activité sympathique allant, selon les auteurs de 20 à 30 minutes à 6 heures, en sont à l'origine entraînant une alternance de phase de vasoconstriction dans une fosse nasale et de vasodilatation controlatérale.

Toute cette richesse du réseau vasculo-nerveux est à l'origine des réactions vaso-motrices de la muqueuse suivant les variations thermiques et hygrométriques de l'air inspiré.

III. Histologie des cavités nasales

1) la zone respiratoire

Véritable protection physique vis à vis de particules extérieures potentiellement agressives, l'épithélium respiratoire défend les voies respiratoires des agressions liées à l'environnement(10).

La définition d'une muqueuse respiratoire comprend l'épithélium respiratoire, la lame basale et le chorion.

C'est dans le chorion, tissu conjonctif lâche entièrement vascularisé (au contraire de l'épithélium) et innervé que se trouvent les glandes à l'origine des diverses sécrétions nasales.

2) le vestibule

Il contient deux zones :

-une interne recouverte d'un épithélium malpighien non kératinisé et une externe, kératinisée, accompagnée de poils et glandes sébacées et sudoripares.

3) la zone olfactive

Il s'agit d'un épithélium olfactif très épais qui revêt le toit des fosses nasales, avec cellules basales, olfactives et de soutien.

Le conduit de l'étage olfactif apparaît sec car faiblement doté en glandes à mucus et formations ciliées, aucune particule ne s'y fixe ; ce n'est que l'organe de l'odorat (à l'extrémité de la gouttière olfactive) constitué notamment des glandes séreuses de Bowman qui permettent de concentrer les odeurs.

IV. Physiologie des cavités nasales:

1. L'acheminement du flux d'air : de la respiration à l'olfaction.

Siège du sens de l'olfaction et des voies respiratoires, les cavités nasales jouent deux rôles essentiels et bien distincts.

Jusqu'à 17000 L d'air sont respirés chaque jour par un adulte sain. Les fibres sensibles décrites précédemment, permettent de percevoir ces flux avec leurs composantes physico-chimiques.

Deux courants circulent lors de l'inspiration :

- Le plus important emprunte la voie inférieure en face dorsale du cornet nasal inférieur (région « valvaire ») : c'est l'étage respiratoire à proprement parler.

- Le second est un courant ascendant rejoignant la gouttière olfactive de l'étage supérieur.

Le passage de l'air est donc conditionné de la sorte:

- une humidification de l'air jusqu'à environ 90% au niveau du nasopharynx
- un réchauffement de l'air dans le même temps
- une filtration par fixation des particules étrangères par le mucus nasal
- un système d'évacuation par mouvements de cils vers le pharynx.

Le système mucociliaire constitue la première barrière physico chimique de notre muqueuse.

2) La fonction immunitaire

Le NALT, constitue le tissu lymphoïde de la muqueuse respiratoire à l'origine de relargages lymphocytaires lors de rencontre d'antigènes.

3) Rapports physiologiques des sinus

Les sinus sont en rapport direct avec la cavité nasale par le biais d'ostia dont la perméabilité est indispensable pour l'évacuation du transport mucociliaire de la muqueuse endosinusienne.

La fonction des sinus n'est pas clairement déterminée, pour certains, ils pourraient protéger des traumatismes faciaux, permettre d'isoler thermiquement le système nerveux central, jouer un rôle dans la croissance légère des os du massif facial ou n'être que de simples vestiges de l'évolution.

Il est clairement démontré par ailleurs que ces cavités sinusiennes ne participent pas au stockage du mucus, au conditionnement de l'air inspiré, à la fonction olfactive ou encore à la résonance vocale.

V. Neurophysiologie des cavités nasales

1) communications « sensibles-parasympathiques » : inflammation et immunité

A l'origine de manifestations diverses telles que rhinorrhée, éternuements, œdème ou congestion nasale suite à la stimulation des fibres sensibles endonasales, des interactions synaptiques complexes existent entre fibres sympathiques et para sympathiques (11).

On distingue trois types de récepteurs sur la muqueuse nasale :

- Les récepteurs des fibres $A\delta$ et $A\beta$ à l'origine de sensation de piqûres superficielles.
- Les récepteurs des fibres C à l'origine de douleurs beaucoup plus profondes, parfois à type de brûlures.

Suite au relargage de neuropeptides par les fibres C ; « l'inflammation neurogène » se manifeste : vasodilatation nasale, extravasation de protéines plasmatiques, production de mucus et différenciation de cellules immunitaires.

Des neuropeptides parasympathiques ont été identifiés à l'origine de la vasodilatation et du remplissage des sinusoides veineuses, du recrutement de cellules inflammatoires (lymphocytes) et immunitaires.

2) Lien avec le système sympathique

La noradrénaline (NA), le neuropeptide Y et la somastatine sont les neurotransmetteurs des fibres sympathiques à l'origine d'activité vasopressive sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux sanguins de la muqueuse nasale.

On comprend dès lors l'intérêt pharmacologique sur de telles cibles thérapeutiques.

VI. Définition du rhume :

1. Aspect microbiologique

Depuis l'avènement des techniques de PCR, un large panel de virus a été identifié à l'origine du simple rhume.

20 à 30% des rhumes demeurent sans étiologie virale prouvée.

Le rhinovirus comporte plus de 120 sérotypes différents et reste le principal pourvoyeur des pics automnaux.

Néanmoins, on retrouve également l'adénovirus, le virus parainfluenza, le VRS, l'entérovirus, le coronavirus, le virus influenza ou encore le métapneumovirus à l'origine d'un simple rhume (12).

Le diagnostic du rhume est par ailleurs avant tout clinique.

2. Définition clinique du rhume

Selon le Lancet en 2003 (4):

- les symptômes cliniques démarrent après une phase d'incubation très différente selon les virus incriminés, allant de quelques heures à 7 jours pour le virus influenza.
- Le pic symptomatique a lieu généralement entre le 2^e et 3^e jour après le début de l'infection puis décroît progressivement.
- La durée moyenne d'un rhume est de 7 à 10 jours bien que certains patients puissent toujours être gênés jusqu'à 3 semaines après.
- La sensation de gorge irritée débutante, la rhinorrhée claire, les éternuements et la toux sont les signes principaux.

La rhinite aiguë qui caractérise le rhume comprend différents signes cliniques : l'obstruction nasale, la rhinorrhée, le mouchage postérieur, des éternuements simples ou en salve et parfois même une anosmie transitoire.

La rhinorrhée devient vite purulente sans être associée à une surinfection bactérienne comme cela a longtemps été cru.

Aucun signe clinique n'est spécifique ou pathognomonique d'un virus en particulier.

D'autres symptômes tout aussi variés peuvent être ressentis par les patients à type de voix enrouées, de céphalées, de malaise ou parfois même de myalgies, plus prévalentes dans le syndrome grippal.

3. Spécificité pédiatrique

La fièvre est inconstante mais plus fréquente dans la population pédiatrique.

Une simple gastro-entérite avec diarrhées et douleurs abdominales au premier plan peut être symptomatique d'un rhume chez le nourrisson.

La principale complication : la surinfection bactérienne est toujours plus fréquente dans la population pédiatrique entre le 3^e et 4^e jour par la survenue d'une otite moyenne aiguë.

Les mécanismes qui participent à cloisonner la rhinite préférentiellement au pharynx plutôt qu'aux sinus ne sont pas encore bien connus (13).

4. Physiopathologie du rhume

La compréhension des mécanismes générant les symptômes les plus communs demeure limitée.

La réponse immunitaire semble être la principale origine des symptômes plutôt que l'intensité de l'agression des voies respiratoires.

Tous les symptômes, locaux ou systémiques, sont le témoin d'un système immunitaire compétent en défense vis à vis de l'antigène agresseur.

Malgré l'apparition d'une irritation primitive du nasopharynx et éventuellement d'une odynophagie témoin d'une angine, la propagation à l'intérieur du nez signe le début de la rhinite.

a) L'éternuement

La réponse à l'agression par l'éternuement serait liée aux récepteurs à l'histamine des nerfs trigéminaux, innervant l'épithélium nasal et la partie antérieure du nasopharynx.

L'influx nerveux serait relayé au centre de l'éternuement du tronc cérébral qui causerait l'activation réflexe des branches motrice (expliquant la fermeture des yeux spontanée) et parasympathique (obstruction nasale et larmoiement) du nerf facial. Les muscles respiratoires seraient ainsi conjointement coordonnés.

b) La rhinorrhée

Ce symptôme occasionne la plus forte gêne fonctionnelle. Son mécanisme est complexe et met en jeu très précocement la sécrétion glandulaire réflexe par stimulation des nerfs trigéminaux. La stimulation des récepteurs H1 et H2 par la libération d'histamine sont à l'origine d'une exsudation de sérosités avec l'hypersécrétion.

La couleur de la rhinorrhée est le reflet de la sévérité de la réponse inflammatoire et non de l'infection. Elle peut évoluer du blanc clair au jaune purulent voire verdâtre du fait du recrutement dans l'écoulement, de polynucléaires neutrophiles et monocytes proinflammatoires.

c) L'obstruction nasale

Signe clinique plus tardif et engendré par la dilatation du corps érectile des cavités nasales, les sphincters des sinus veineux sensibles à une vague de libération d'histamine, vont alors entraîner une déviation du flux sanguin dans le réseau capillaire.

Une augmentation de la pression hydrostatique intravasculaire engendre alors une diffusion d'eau vers les tissus et donc un œdème de la muqueuse nasale. Les résistances à l'écoulement de l'air sont ainsi augmentées.

La bradykinine pourrait également jouer un rôle dans la vasodilatation des sinus veineux.

La sinusite virale est fréquente les premiers jours du rhume et doit être différenciée de la complication aiguë bactérienne qui peut survenir occasionnellement plus tardivement au décours (14).

Suivant la sévérité des symptômes, un inconfort général, un déficit de l'attention ou parfois des troubles de l'humeur ponctuels sont signalés par les patients.

5. Thérapeutique du rhume selon la médecine fondée sur les preuves.

La rhinopharyngite virale a une évolution spontanément favorable dans 99% des cas (12).

Le praticien a recours à un traitement symptomatique dans le but de soulager son patient sur la durée du rhume.

Les recommandations françaises comportent un antipyrétique/antalgique, des lavages des fosses nasales au sérum physiologique.

D'autres traitements peuvent être associés mais ne sont pas recommandés par le collège français d'infectiologie : les vasoconstricteurs (voie locale ou générale), les antihistaminiques, l'aspirine et les AINS et enfin les corticoïdes par voie générale ou nasale.

Cela corrobore les recommandations de l'European Rhinologic Society qui a édité l'EPOS (15) en 2012.

La majorité des essais cliniques se concentre sur l'efficacité des traitements symptomatiques par le biais d'un critère de jugement principal défini tel que « le score symptomatique » plutôt que la diminution de la charge virale aérienne par exemple.

6. Introduction au Pivalate de Tixocortol

Le pivalate de tixocortol est un corticostéroïde dont l'AMM a été fixée par procédure nationale le 27 mai 1977.

Il est remboursé par la sécurité sociale française sous couvert de l'existence d'alternatives thérapeutiques.

Concernant ces dernières, il faut souligner que les comparateurs cliniquement pertinents intranasaux relatés par la HAS sont tous des corticostéroïdes d'activité forte. Citons la bécloéthasone, le budésonide, la fluticasone (furoate et propionate), le flunisolide, la mométasone ou encore le triamcinolone.

Le pivalate de tixocortol est utilisé en allergologie comme marqueur d'allergie du groupe A dont le chef de file est l'hydrocortisone à activité anti-inflammatoire faible mais très sensibilisant (16).

Le tixocortol fait donc figure d'exception dans le schéma thérapeutique français, ce qui lui donne des indications plus étendues que la simple rhinite allergique : la rhinite saisonnière, la rhinite vaso-motrice et les rhinites congestives aiguë et chronique.

Néanmoins, en pratique l'indication préférentielle du Pivalone® en France est la rhinopharyngite aiguë virale à 47% selon les données de la HAS en 2016, tout comme en 2012.

Le Pivalone® n'est commercialisé que dans quatre pays en plus de la France (17) alors que l'usage des corticoïdes intra-nasaux est universel.

I. Bref historique du Pivalone®

1. Chez l'homme

a) Mazauric

C'est une première étude expérimentale (18) comme le rappelle l'auteur qui est publiée une année après sa commercialisation, sur le Pivalone® en ORL.

Réalisée au CH de Saint-Etienne, elle porte sur la régression des symptômes suivants : obstruction, écoulement, mouchage purulent dans le cadre de rhinites aiguës simples pour 4 cas et surinfectées dans 3 cas.

Du fait d'une très faible puissance de cette étude et d'une méthodologie discutable (étude ouverte sans placebo), on ne peut conclure à l'efficacité de la molécule.

b) Jezequel

La seconde étude (19) a été réalisée en 1979 par J. Jezequel, à la demande du laboratoire Jouveinal. Ce dernier a questionné l'équipe sur l'analyse des deux molécules JO-1016-Néomycine et JO-1016 simple (Pivalone®).

Portant sur cinquante cas d'enfants de 5 mois à 10 ans sur une durée de quinze jours.

Les résultats ne laissent pas apparaître de doutes: "l'efficacité du JO-1016 est certaine, puisque, même en monothérapie, il diminue ou arrête la rhinorrhée et, de façon indirecte, calme la toux".

Le nombre de patients inclus dans cette étude est faible et les indications sont étendues sans réelle preuve scientifique.

Actuellement, il n'existe pas de limite d'âge inférieure dans l'utilisation du Pivalone® et aucune donnée de laboratoire n'est recensée dans sa notice ou dans la monographie du Vidal®.

2. Chez le rat

L'activité anti-inflammatoire est démontrée lors de différents tests sur population animale intacte et après ablation des surrénales; dans les travaux de Davies et al (20) en 1981, quatre années après son AMM.

Il s'agit de travaux britanniques du centre de recherche de Huntingdon.

Les co-auteurs, Torossian et Grouhel appartenaient à l'époque au laboratoire Jouveinal localisé à Fresnes, producteur de la molécule.

La comparaison avec l'acétate d'hydrocortisone démontre une activité anti-inflammatoire similaire voire meilleure de manière locale.

Par ailleurs, le tixocortol s'avère 60 à 300 fois moins actif par voie orale ou par voie sous-cutanée.

Cette étude a prouvé la dissociation de son activité locale et systémique autorisant son usage topique sans induire d'effets secondaires systémiques notables.

3. Parution au journal officiel

Au cours de l'année 1981, deux études dirigées par Uphill PF, marquent l'ascension du Pivalone® au journal officiel: JO 1016, par comparaison à l'acétate d'hydrocortisone, corticostéroïde d'activité faible et le dipropionate de béclo méthasone, d'activité forte.

Elles indiqueraient pour l'une, que le pivalate de tixocortol aurait des avantages dans le traitement topique des muqueuses allergiques (21) ; pour la seconde, que des hautes doses de Pivalone® n'influent pas sur la réponse immunitaire et l'activité phagocytaire (22).

Ces études ne sont par ailleurs pas disponibles dans leur intégralité, seuls les résumés subsistent. Nous ne pouvons donc pas évaluer leur qualité méthodologique.

4. Larochelle et l'étude clinique préliminaire

La vraie étude préliminaire qui devient référence, sort en 1982. Elle est menée par Pierre Larochelle, chercheur à l'université de Montréal au Canada.

Il s'agit vraisemblablement d'une étude clinique préliminaire de phase 1 sur volontaires sains.

L'activité topique du pivalate de tixocortol est retrouvée équivalente à celle de l'hydrocortisone sur un groupe de 18 sujets normaux âgé de 21 à 45 ans.

Les effets systémiques sont comparés à des doses de dexaméthasone orale et 21-phosphate bétaméthasone intrarectale.

Une étude interne laisse suggérer qu'une métabolisation extrêmement rapide est à l'origine de l'absence de passage systémique.

L'équipe de Larochelle et Al conclut à l'absence d'effet systémique glucocorticoïde du Pivalone® (23).

5. La biochimie du Pivalone®

Il faut attendre l'année 1984 pour que le laboratoire Jouveinal de Fresnes publie par l'intermédiaire de deux de ses chercheurs: F. Chanoine et J. L. Junien, une étude comparative pharmacocinétique entre le pivalate de tixocortol et le cortisol chez le rat (24).

Cette étude conclut à un manque d'activité systémique du Pivalate de tixocortol par rapidité des taux de métabolisation et présence de très faible taux en concentration plasmatique à l'issue d'une prise orale.

Trois années plus tard, en 1987, F. Chanoine identifie la majorité des métabolites du pivalate de tixocortol excrétés dans l'urine humaine (25) : des sulfo et

glucurono-conjugués inactivés sans affinité pour les récepteurs glucocorticoïdes in vitro permettant de corroborer les études précédentes sur la dissociation entre activités systémique et topique.

II. Evaluation du Pivalone®

Quasiment aucune étude scientifique n'est parue à l'issue de ces études initiales pour évaluer la molécule en elle-même dans le rhume banal, malgré son utilisation prévalente.

1. En france

P Reinert s'est intéressé au pivalate de tixocortol mais en association avec de la néomycine dans l'article paru dans la revue Annales de Pédiatrie en 1991 (26).

Un essai randomisé sur 211 enfants de 6 mois à 8 ans prouve une amélioration des symptômes de la rhinite par diminution de l'écoulement nasal dans la rhinopharyngite.

Cela ne concernait pas le tixocortol uniquement puisque un antibiotique y était associé.

La revue médicale indépendante Prescrire a évalué progressivement la molécule: le tixocortol depuis les années 1980 (forme de commercialisation en association ou non (27), mode d'administration (28).

La revue a mis en garde la communauté médicale en raison d'un rapport bénéfice-risques défavorable et l'absence de données suffisantes fournies par le laboratoire Jouveinal de l'époque (29). La revue Prescrire pointait du doigt le risque allergique et l'intérêt bactériologique sur l'association de l'époque à la néomycine (30).

Les années 2000 ont marqué un tournant pour la molécule (baisse des taux de remboursement des associations(31), (32), déremboursement du collutoire de Pfizer (33)).

Le tixocortol exposant à des effets indésirables potentiellement graves (34), sa présence est remarquée sur le bilan des médicaments à écarter, édité par la revue chaque année depuis 2013 (35) jusqu'à récemment encore en 2017(36).

Aucun autre essai clinique n'a été réalisé sur cette molécule depuis les années 1990. Malgré cela, la molécule en elle-même, le tixocortol, reste couramment utilisée comme témoin de sensibilisation aux corticoïdes dans les tests épicutanés allergiques.

2. Dans les revues scientifiques étrangères

Aucune étude scientifique étrangère ne s'est intéressée au Pivalone®.

Une revue de littérature systématique: la revue Cochrane a étayé le sujet en s'intéressant à l'usage des corticostéroïdes en pulvérisation nasale dans le rhume banal en octobre 2015 (37).

- L'étude de Puhakka (38) en 1998 est un ECR en double aveugle comparant le traitement par propionate de fluticasone intranasal contre placebo sur une population majoritairement féminine de 200 jeunes adultes, sur 6 jours, dans l'occurrence naturelle du rhume.

Le traitement par corticoïde intranasal n'a pas amélioré les symptômes du rhume dans cette étude. L'existence de biais est discutée.

- La seconde étude de Qvarnberg (39) en 2001 est également un ECR en double aveugle comparant le traitement par dipropionate de béclo méthasone intranasal contre placebo sur une population

majoritairement féminine Finlandaise de 54 participants, sur 14 jours, porteuse d'un rhume développé naturellement.

Aucune réduction significative des symptômes ($p=0,72$) n'a été mise en évidence dans cette étude. L'existence de biais est discutée.

- Enfin, l'étude la plus récente sélectionnée dans la Cochrane est celle de Rahmati (40) en 2013. Il s'agit un essai clinique en simple aveugle, qui compare le traitement par amoxicilline seul pour 14 jours contre l'association d'amoxicilline et de fluticasone en spray nasal pendant 14 jours sur une population de 100 enfants de 2 à 14 ans en Iran, dans une des complications bactériennes du rhume : la sinusite maxillaire bactérienne aiguë.

L'utilisation de fluticasone a montré un bénéfice symptomatique pour ces enfants atteints de sinusite aiguë, ces résultats doivent être malheureusement pondérés aux risques importants de biais de cette étude.

Suivant la Cochrane, une évaluation fondée sur les preuves plus rigoureuse, serait donc nécessaire pour conclure définitivement sur l'utilisation des corticoïdes intranasaux dans le rhume.

Hayward et al. ne recommandent pas l'utilisation des corticostéroïdes intranasaux pour le soulagement des symptômes du rhume.

Les auteurs évoquent également le fait qu'il soit possible qu'un spray placebo soit bénéfique dans le rhume.

D'autre part, aucune preuve d'efficacité pour les sprays salins n'a été démontrée dans les infections des voies aériennes supérieures (41).

3. Par les experts de la HAS

L'indépendance de l'expertise sanitaire française est nécessaire comme l'a démontrée la thèse du Dr Delarue en 2011 à Poitiers (42).

Les comptes rendus d'experts constituent un socle sur lequel se fondent les praticiens dans leur démarche scientifique afin de traiter leur patient.

Par ailleurs, c'est également sur ces avis que s'appuie la sécurité sociale pour établir le remboursement ou non du médicament.

Concernant le Pivalone®, le médicament est réévalué tous les cinq ans environ par la commission d'experts de la HAS qui lui affecte un SMR. Celui-ci n'a pas bougé depuis 30 ans, il reste modéré, même après « débat et vote » comme le laisse entendre le compte rendu public de la dernière réunion.

Aucune amélioration du service médical rendu n'est disponible pour ce médicament.

Par ailleurs, en parcourant plus précisément le compte rendu de la séance de la commission de transparence de la HAS, on se rend compte que le médicament bénéficie d'un passage comme bon nombre d'autres médicaments, **en procédure simplifiée** (7).

La procédure a en effet duré quelques minutes sans autre réévaluation, selon la dernière réunion.

On peut donc se questionner sur l'effectivité de la procédure si l'on se fonde sur des données anciennes tangibles.

La tentative de communication personnelle avec le Président de la commission, pour discuter de cette procédure, fut un échec (**Annexe 1**).

4. conflits d'intérêts autour du Pivalone®

a) Dans les études

La plupart des études a été ordonnée par le laboratoire Jouveinal et très souvent, des remerciements sont cités à la fin des études ou des références aux personnes du laboratoire sont évoquées. ((19), (20), (24)).

Les liens d'intérêt ne sont pas déclarés.

Monsieur le Professeur Larochelle, Professeur de recherche émérite à l'Université de Montréal, spécialiste de pharmacologie clinique et thérapeutique et de l'hypertension artérielle, à l'initiative de l'évaluation initiale du Pivalone® en terme "d'un corticostéroïde sans effet glucocorticoïde systémique" déclare actuellement des liens d'intérêts avec le laboratoire Pfizer (43).

Mes tentatives de prises de contact direct auprès du laboratoire n'ont pas abouti.

Actuellement, la molécule est produite par le laboratoire Pfizer.

Les données d'efficacité du médicament, comme le stipule la commission de transparence de la HAS dans son dernier rapport, manquent.

Des tentatives de communications personnelles avec les pharmaciens du laboratoire Pfizer en charge du médicament Pivalone® furent un échec (**Annexe 2**).

b) Concernant la commission de transparence:

Tous les membres de la commission de transparence de la HAS ont déclaré leur conflit d'intérêt, selon la base HAS de déclarations publiques d'intérêts des différents membres ainsi que la base de transparence santé établie par le gouvernement.

Un membre permanent faisant partie de la commission actuelle, a déclaré un lien avec le laboratoire Pfizer en 2012 (44).

Les voix consultatives de représentants de l'ANSM, de trois membres de la DSS et d'un membre de la DGS, n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts.

Aucune déclaration n'a été retrouvée concernant le membre de la CNAMTS.

Monsieur Maison, directeur du service Surveillance des produits de santé, de l'ANSM, à voix consultative, a déclaré un lien avec le laboratoire Pfizer entre 2009 et 2010 (45).

L'ANSM est régulièrement critiquée dans des services comme l'évaluation du médicament au sein de l'ANSM (46), où courant février 2017, manquait toujours son futur directeur adjoint.

Son autonomie d'exercice par rapport à l'industrie pharmaceutique est également décriée (47).

Devant des doutes théoriques émis sur la molécule dans un contexte d'utilisation prépondérante en médecine générale et dans une pathologie aussi fréquente que le rhume, une étude qualitative a été choisie pour répondre à la question suivante, au plus proche de la pratique des médecins généralistes :

« Quelles représentations poussent donc les médecins à prescrire l'une des dernières suspensions nasales remboursées par la sécurité sociale, dans le rhume banal ? ».

L'objectif principal de l'étude était donc d'explorer les représentations des médecins à prescrire du pivalate de tixocortol dans le rhume banal.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Depuis l'ascension des sciences humaines et sociales, l'étude qualitative (48) a fait ses preuves en médecine générale, tout comme dans le milieu hospitalo-universitaire.

1. Méthode

Etude qualitative phénoménologique par entretiens individuels (49) approfondis et compréhensifs (50).

2. Recrutement

Les médecins ont été recrutés de manière tout à fait aléatoire par l'utilisation de l'annuaire en fonction de trois zones géographiques ciblées de la région des Hauts-de-France : le bassin lensois, la métropole lilloise et les Flandres (intérieure ou maritime).

Un premier contact téléphonique permettait d'exposer le travail (***Annexe 3***) puis de programmer les différents entretiens jusqu'à saturation des données.

3. Echantillonnage

Un échantillonnage en variation maximale a été réalisé.

Certaines informations d'ordre épidémiologique étaient récupérées avec accord du médecin, à la suite des entretiens.

4. Recueil de l'information

L'information a été recueillie par enquête orale et enregistrement sonore par le biais d'un dictaphone enregistreur Philips VoiceTracer®.

La communication non verbale était décrite au fil de l'entretien sur un carnet de notes.

Une retranscription verbale comme non verbale étaient donc réalisées.

5. Méthode d'analyse

L'étude suit les critères COREQ (51) (**Annexe 4**). L'analyse a été effectuée avec le logiciel N'Vivo 11®.

Une triangulation des données des douze entretiens a été réalisée avec un second chercheur réalisant au même moment un travail de recherche qualitative sur un autre sujet.

6. Saturation des données

L'absence de nouvelles données lors d'un des entretiens a entraîné « la saturation des données », permettant d'arrêter le recueil après deux autres supplémentaires.

RÉSULTATS

Douze entretiens ont été réalisés dans la région Hauts-de-France, répartis sur la période du 06 janvier 2017 au 20 avril 2017.

Quatre d'entre eux ont été effectués dans le bassin lensois. Quatre autres dans la métropole lilloise et les quatre derniers dans les Flandres (intérieure et maritime).

La saturation des données a été acquise dès le dixième entretien. Deux entretiens supplémentaires ont donc été réalisés avant d'arrêter le recueil.

Les caractéristiques des différents médecins anonymisés sont recensées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Caractéristiques des médecins généralistes enquêtés

Enquêté	Sexe	Âge	Mode d'exercice	Actes journaliers	Expérience professionnelle	Diplômes compl.	Visite médicale
E1	H	35-45	rurbain	>35	5-10 ans	oui	oui
E2	F	45-55	urbain	>35	>20 ans	oui	non
E3	H	45-55	urbain	25-35	10-20 ans	oui	oui
E4	F	<35	urbain	25-35	remplaçante	oui	oui
E5	F	45-55	urbain	>35	>20 ans	non	oui
E6	H	>55	rural	15-25	>20 ans	oui	non
E7	H	45-55	urbain	>35	10-20 ans	non	oui
E8	F	>55	rurbain	25-35	10-20 ans	oui	non
E9	H	>55	urbain	>35	>20 ans	oui	oui
E10	F	35-45	urbain	25-35	5-10 ans	oui	non
E11	H	45-55	urbain	>35	>20 ans	oui	oui
E12	F	>55	rural	<15	>20 ans	non	oui

Afin d'explorer les représentations des médecins généralistes les orientant à prescrire du pivalate de tixocortol (Pivalone®) dans la rhinite ou rhinopharyngite virale, deux parties distinctes mais nécessaires l'une à l'autre ressortent de l'analyse.

Une première partie de l'entretien s'est fondée sur le recueil du vécu et de l'expérience professionnelle dans cette pathologie.

La seconde partie de l'entretien, puisque tous les médecins ont pu aborder spontanément l'usage du Pivalone® dans leur pratique, s'est donc attardée sur leur expérience autour de cette molécule afin d'explorer leurs pratiques de prescription.

1. Explorer l'expérience des praticiens dans le « rhume »

Définir la pathologie

D'emblée, définir le rhume ne met pas toujours très à l'aise les médecins : *« je pense que c'est, ça peut-être, qu'ça peut faire comprendre au patient que ce n'était pas grand chose quoi. C'est pas un terme, j'dirais qu' c'est un terme plus populaire alors que la rhinopharyngite, c'est un terme plus médical » (E9).*

Les médecins s'accordent pour décrire une maladie occasionnant une gêne fonctionnelle très diverse : *« il y a un décalage d'ailleurs entre les signes fonctionnels et les signes physiques où on n'trouve pas grand chose et il y a tout une richesse de, d'expressions par les patients ou par les mamans » (E9)* avec un retentissement sur la qualité de vie : *« le nez, c'est ce qui les gêne pour respirer, pour dormir, pour tout ça, dès qu'ils ont un rhume » (E3).*

Les symptômes de la rhinite sont recensés en pratique quotidienne comme les plus invalidants. De la rhinorrhée pour le travailleur : *« Les gens qui sont en [silence]... en milieu soit scolaire, soit qui travaillent dans les MAPAD... les trucs comme ça "je vais contaminer tout le monde" » (E2)*, à l'obstruction nasale majeure : *« Mais c'est vraiment le nez bouché, quand ils n'arrivent pas à respirer. C'est ça la gêne qui est, la plus présente, en tout cas comme invalidante pour le patient » (E11).*

Lorsque l'on évoque les symptômes de la rhinite, des enquêtés souhaitent distinguer la part allergique de l'épisode viral, quitte à en supposer parfois un facteur

prédisposant : « bah ça dépend, si tu récidives, si tu as des rhumes récidivants, on peut se poser la question de la rhinite allergique. Hein ? » (E7).

Aussi banale soit estimée cette pathologie par sa bénignité apparente : « j'dis qu'ils ont rien ! (éclat de rires) » (E5), le rhume fait toujours redouter et surveiller d'éventuelles complications : « ouais, je pense que c'est déjà quelque chose qui se complique souvent ou qui est mal vécu aussi... » (E2).

Cela répond en pratique à un examen clinique rigoureux de la part des médecins généralistes : « c'est l'examen complet de toute façon.. » (E1).

Le tabac, la poussière, la pollution sont des facteurs environnementaux suspects selon les praticiens à l'instar de facteurs intrinsèques personnels tels que les allergies, éventuellement les reflux gastro-œsophagiens, des conditions anatomiques propices (déviation de cloison nasale) ou encore des antécédents médicaux lourds : « si en fonction de la fragilité du patient, si voilà, s'il n'y a pas un phénomène allergique sous-jacent, qui puisse expliquer. Ou de toxicité professionnelle ou de clim ou... » (E3).

Des médecins évoquent une fréquence de consultations différente suivant l'âge : « De six ans à 99 ans, en général, ils ne consultent plus trop, rien que pour un rhume » (E11).

Pour l'une des enquêtés, « démedicaliser » cette pathologie doit être envisagé : « bah c'est d'expliquer que les gens n'ont pas forcément besoin de consulter à tout prix pour un rhume, enfin ! » (E5).

Un des médecins évoquera d'emblée son ressenti : « je trouve des fois que c'est un motif de consultation exagéré (rires) » (E6).

Un discours ambivalent sur la pathologie

Des interviewés trouvent que les consultations ne sont pas toujours justifiées : « parfois ils consultent vite quoi, ils consultent trop tôt, on pourrait très

bien se passer de la consultation, hein...euh » (E5), même si d'autres déplorent le fait de recevoir dorénavant trop tardivement des patients sans amélioration : « bah on les voit plus tardivement, pas forcément parce que c'est compliqué en fait, c'est parce que ça n'passe pas. » (E8) ou fragiles en stade de complications.

Les praticiens s'attardent donc à rassembler les symptômes autour d'une entité pathologique, trier les signes pour exclure les diagnostics différentiels de gravité et de complication : *« mais pour nous en première ligne, c'est pas très satisfaisant, ni pour nous de le dire, ni pour eux d'accepter en fait » (E2).*

En effet, des enquêtés se sont questionnés sur leur rôle médical au sein de cette pathologie : *« qu'est ce que je vais faire pour vous pour l'instant ? » (E4).*

Ils se dévalorisent clairement dans le cadre de cette pathologie : *« j'dirais j'ai un peu le sentiment d'inutilité quand je fais ce genre de diagnostic quoi » (E9).*

Un questionnement général sur la prise en charge

Alors que les praticiens témoignent d'une vraie inquiétude dans leur patientèle et notamment dans le cercle parental, ils ne valorisaient pas systématiquement les messages de prévention et d'informations au sein de la consultation : *« Des rhinopharyngites, on en fait à la pelle parce que, bah les gens, dès qu'il y a les premiers symptômes, c'est un bébé, on a peur, on fait consulter et on rassure les gens. 'Fin, il n'y a pas énormément de choses à faire » (E10).*

D'autres évoquent clairement l'intérêt de l'éducation thérapeutique : *« Voilà, donc, c'est plus cette éducation parentale qui est importante » (E3).*

Leur questionnement interrogeait principalement l'aide apportée : *« ouais, c'est dire un peu... l'espèce de ... peut-être, d'absence de réponses par rapport à ça en fait, d'absence de réponses par rapport à quelqu'un qui vient en consultation pour un rhume » (E6).*

De là, à en rappeler certains adages bien connus : « *Moi ma définition, c'est qu'un rhume bien soigné ça dure huit jours et le rhume mal soigné ça dure une semaine (éclat de rires)* » (E6) ; le doute sur l'efficacité des thérapeutiques dans le rhume, a plané à de nombreuses reprises parmi les enquêtés : « *Oui c'est embêtant qu'ils viennent après avoir tout essayé car du coup, nous, on est censés mettre quelque chose qui donne un résultat alors qu'on en a pas, il n'y en a pas.* » (E8).

Dans ce spectre du bénéfice d'une molécule parmi les autres, l'auto-médication s'est développée : « *Ils s'auto-médiquent peut-être plus qu'avant, dans cette pathologie là* » (E12) ; grâce notamment aux conseils pharmaceutiques.

Tout en remettant également en doute l'efficacité des médicaments en vente libre, les médecins enquêtés mettaient l'accent sur leurs potentiels effets indésirables non systématiquement prévenus : « *D'ailleurs, t'as des produits dangereux en pharmacie, qui sont vendus* » (E7).

Des praticiens font le constat global : « *les produits vont être déremboursés de plus en plus, c'est qui va freiner, diminuer les consultations* » (E5) et de se questionner sur les médicaments de confort : « *Je pense que le but des hautes autorités à moyen terme on va dire, est de ne rembourser que les médicaments qui sauvent la vie !* » (E3).

2. Explorer l'expérience d'une molécule : le pivalate de tixocortol.

Une molécule dont l'usage est unanime

Même si les médecins interviewés évoquent le plus souvent pour eux-même l'abstention thérapeutique : « *j pense qu'honnêtement, un rhume basique, ça se traite par le mépris quoi. Il n'y a pas besoin de forcément quelque chose* » (E10), appliquer cette règle pour leur patientèle demeure compliqué.

L'intérêt principal des praticiens rencontrés reste de soulager leur patient sans modifier l'évolution naturelle: « *en fait, tout c'qu'on veut, c'est soulager les gens parce qu'on sait qu'il faut attendre quelques jours avant qu'ça passe [...] , la guérison, elle se fait naturellement* » (E12).

L'éducation thérapeutique a été abordée quasiment unanimement : « *Si pas d'effort [de la part des médecins] , on reste sur les mêmes confusions* » (E1).

Une véritable évolution s'est opérée dans la pratique des médecins: « *l'ordonnance, c'est aussi moins important pour moi que les explications que j'peux donner aux patients* » (E9) même si : « *c'est tout un travail à continuer avec des générations* » (E7).

Malgré tout cela, la totalité des médecins interrogés ont évoqué spontanément l'utilisation du Pivalone® sans que le nom de la molécule ait été suggéré au préalable, pour soulager les symptômes du rhume : « *Après honnêtement, ils ont dans leur armoire, parfois un peu de Pivalone® et qu'ils réutilisent de fois en fois* » (E11).

Des règles générales de prescription

S'adapter aux patients

Les médecins généralistes sont loin d'uniformiser leur prescription : « *en ville, on commence à connaître les gens, pour les mêmes symptômes, les mêmes durées, ce ne sera pas le même traitement, adapté à la personne* » (E10).

Ils ont insisté sur une information médicale souvent plus facilement accessible pour la population pédiatrique: « *pousser le changement d'habitude plus loin chez eux que chez l'adulte. Moi j'ai réduit beaucoup la pharmacopée là dessus, peut être encore plus chez l'enfant que chez l'adulte* » (E1).

Un des enquêtés insistait quant à lui sur la volonté de traiter plus précocement et de manière adaptée la population âgée, plus sujette aux complications selon lui : *« j'ai une patientèle âgée, en fait, euh , c'est quand même une pathologie qui est à prendre en charge, idéalement, efficacement, dès les premiers jours »* (E3).

L'âge était donc un critère d'adaptation de la prescription mais la *« psychologie »* (E10) du patient, ses *« antécédents »* (E12), son *« niveau socio-économique »* (E9) ou encore *« l'intensité »* de la gêne ressentie (E6) ont été évoqués tour à tour, dans la décision thérapeutique : *« ça dépend un p'tit peu du profil »* (E2).

Sans oublier, le témoignage des praticiens concernant l'évolution des pratiques et des patients : *« changement dans les pratiques... mais après changement dans les mentalités... ça ne se fait pas forcément de manière synchrone »* (E1).

Recourir à la meilleure balance bénéfico-risque

Les médecins interrogés ont développé une méfiance vis à vis de la thérapeutique médicamenteuse : *« c'est vrai que, en fait tout ce qui est efficace, oui, c'est, il y a toujours des effets indésirables »* (E8).

Et toujours de se questionner sur l'efficacité de la molécule : *« parce que absence de réponses bien, comment dirais-je, satisfaisantes, sur le plan médical »* (E6).

Une des praticiennes a rappelé à juste titre : *« primum non nocere, d'abord ne pas nuire ! »* (E12).

Les facteurs sociologiques

-Personnels

Si cela n'a pas été abordé systématiquement, l'habitude est un facteur clairement identifié pour les praticiens : « *il y a beaucoup de questions d'habitude dans les prescriptions, hein? On a des noms sous la plume, ça revient beaucoup... (rires) » (E12).*

Cette habitude a engendré une nécessité de prescription : « *Il y a une demande mais de toute façon, ils sortent toujours avec un p'tit truc » (E9).*

L'ordonnance obtient le caractère de plus-value dans le chemin de la guérison : « *par contre, le fait de pouvoir le prescrire, ça reste, aux yeux des mamans un gage d'efficacité. Parce qu'on l'a prescrit, on l'a mis sur ordonnance » (E11).*

Ne rien prescrire peut alors être vécu de manière très culpabilisante pour des praticiens : « *souvent j'ai l'impression, en médecine générale que notre rôle, il est de prescrire et moi je suis de cette génération là en fait et que du coup, si je n'ai pas prescrit, j'ai l'impression que je n'ai pas bien fait » (E6).*

Quitte à prescrire pour se rassurer : « *il faut utiliser tout ce que tu peux, à partir du moment où tu n'utilises pas d'antibiothérapie» (E7).*

-Pour le patient

Satisfaire les habitudes de leurs patients est relaté par les praticiens : « *déjà, pour pas changer leurs habitudes parce que si tu commences à changer leur habitude, c'est un facteur d'échec pour moi » (E4).*

Ils évoquent volontiers une pression de résultats : « *ils ne s'en sortent pas, ils s'en sortent pas ! Donc si j leur propose du sérum phy [...], ils vont m'dire « bon t'es bien gentil, mais ça, j'ai déjà fait ! ». Donc il faut que je propose autre chose » (E11).*

Et parlent d'une autre pression ressentie à cause de certains patients : « Ouais, non mais on prescrit trop, parce que c'est difficile, parce que les gens, ils attendent un truc quoi... Ils veulent pas venir ici et sortir sans rien (en rigolant), c'est l'horreur... » (E5), cette demande du patient devient alors difficile à gérer : « parce qu'ils estiment qu'ils doivent repartir guéris et puis c'est tout.. systématiquement » (E2).

Enfin, l'aspect économique rentre dans la démarche thérapeutique de praticiens interviewés : « les patients qui viennent, c'est surtout pour avoir des choses remboursées... » (E3).

Cette dernière notion est rediscutée avec le constat d'un déremboursement progressif de la majorité des médicaments du rhume et le vécu de ceci comme une véritable contrainte : « bah pour moi, c'est un peu une contrainte car avant il y avait des produits qui étaient efficaces » (E9).

La restriction des alternatives influe alors sur la prescription : « quand vous prescrivez et que vous avez toute une gamme qui est déremboursée et qu'il n'en reste plus qu'un qui est remboursé, bah en fait, ça nous casse notre champ de prescription... » (E2).

Des enquêtés peuvent se sentir moins lésés par ces décisions des instances : « si un traitement est déremboursé et qu'il vaut la peine, de toute façon, de manière générale, on peut l'prescrire » (E10).

Le Pivalone® dans la rhinite virale

L'argument rationnel dans le Pivalone®

Questionnés sur l'efficacité de la molécule, des médecins ont pu en rapporter un bénéfice : « j'ai une réponse plus efficace, oui, qu'un lavage simple... » (E3).

D'autres émettent des doutes : « bah des fois ça n'marche pas, quoi! (en rigolant discrètement) » (E8).

Pour comparaison, les vasoconstricteurs étaient souvent cités par les enquêtés : « *J'ai des bons retours mais bon après, c'est vrai, qu'ça vaut pas un dérinox, on est tout à fait d'accord. Mais ce ne sont pas les mêmes molécules* » (E11), tout en gardant les effets indésirables bien connus en tête.

La bonne tolérance a été avancée par les praticiens pour justifier sa prescription : « *Pivalone®, y'a pas d'effets indésirables, donc c'est tellement facile quoi. C'est pour ça, c'est pour ça qu'on prescrit plus facilement celui-là* » (E12).

Malgré tout, les enquêtés se sont questionnés sur un usage assez fréquent de la classe des corticostéroïdes : « *Non ce qui gêne, c'est d'avoir une molécule qui est quand même pas anodine, qui n'est pas dangereuse, mais qui n'est pas anodine* » (E3).

L'indication du Pivalone® pour les médecins interrogés était l'obstruction dans la rhinite virale : « *surtout justement pour décongestionner, quand c'est nez bouché!* » (E11).

La prescription du Pivalone® était justifiée selon le contexte clinique, anxiété parentale: « *j'me dis « bon ça va diminuer un p'tit peu l'écoulement, les parents vont être rassurés, c'est toujours pareil en fait !* » (E4) ou encore dans des formes cliniques plus sévères : « *oui, 'fin, euh, moi j'utilise vraiment dans des cas particuliers, d'obstruction plus intense ou de fragilité de patient* » (E3).

Les antécédents pouvaient donc inciter à la prescription : « *justement les fameux allergiques qui sont malades et on sait pas trop, j'mets quand même du Pivalone®* » (E10).

Des médecins le proposent ainsi à leur patient en complémentarité du lavage des fosses nasales: « *Après on peut faire les deux, ils peuvent très bien faire leur sérum physiologique et le Pivalone® après, quoi* » (E8).

De là, à en rediscuter l'indication : « *Peut-être qu'il devient tellement courant, banal et bien toléré, ça je suis tout à fait d'accord là-dessus, il est très bien toléré, mais dans ces cas-là, je dirais presque qu'il est un peu galvaudé* » (E3).

Une limite d'âge était susceptible de modifier la prescription du Pivalone® : « *ouais beh je n'utilise pas chez les tout-petits quand même* » (E8) sans pour autant que ce chiffre limite soit très consensuel, « *neuf mois* » (E2), « *un an* » (E1), « *deux ans* » (E5) ou encore « *huit ans* » (E10).

Des praticiens ont évoqué malgré tout son utilisation chez les nourrissons : « *il est utilisable du nourrisson à la personne âgée* » (E11) même si la désobstruction rhino-pharyngée était préférable pour la plupart : « *ouah, j'essaye, j'essaye plus de faire euh (qui dure), sérum phy ou physiomer ou stérimar chez les tout-petits, les bébés* » (E5).

L'aspect pharmacologique : la forme galénique en pulvérisation a également été argumentée : « *il n'arrive pas à souffler par son nez, on va essayer le spray* » (E4) par son côté pratique : « *ils ont p't-être plus de facilité à faire ça avec un spray que de laver le nez d'un bébé* » (E5). Ainsi que le conditionnement de la molécule : « *le Pivalone®, [...] et est en plus petit conditionnement* » (E9).

Enfin, des praticiens ont suspecté également un effet placebo : « *le fait de pouvoir le prescrire, ça reste, aux yeux des mamans un gage d'efficacité. Parce qu'on l'a prescrit, on l'a mis sur ordonnance* » (E11).

Les aspects sociologiques à la prescription de Pivalone®

Tout en critiquant ce modèle : « *travailler sur des anciens réflexes, c'est pas forcément vrai mais bon* » (E3), les praticiens évoquent une habitude de prescription avec cette molécule : « *J'fais pas attention à tout ça, c'est celui qui m'tombe sous la plume* » (E6).

Cet automatisme de prescription a pu être influencé selon des enquêtés par d'autres confrères : « *parfois, je voyais passer des ordonnances de confrères, et*

puis d'me dire, "ça à quoi ça sert, ça à quoi ça sert", ça a été un peu ça, mon éducation » (E11).

Pour d'autres, la formation peut être en cause : « il y a aussi l'effet, on est formé, alors bon ce n'est pas à la fac qu'on apprend ça, Pivalone® ect., on apprend ça sur le terrain quand on fait des stages, on est très influencé des maîtres de stage, quelque part » (E10).

Une autre praticienne évoque avec humour un argument complémentaire empirique : « et puis après de façon très con, parce que je l'utilise pour moi et je trouve que ça marche !(éclats de rires!) » (E4).

A ce titre, les médecins ont été surpris du questionnement sur leur propre prise en charge s'ils s'avéraient enrhumés. Certains d'entre eux se sont expliqués : « moi je n'ai jamais quasiment de rhume donc.. bah je sais pas... (rire) j'suis immunisée... immunisée » (E2).

Quatre enquêtés sur les douze ont déclaré se traiter au Pivalone® : « Ouais, j'pense que j'utiliserai du Pivalone® si vraiment j'étais obstrué.. rien d'autre..non » (E1) . Une discordance a parfois été notée dans ce sens, rapportée à la prise en charge usuelle de leur patientèle.

Concernant la prise en charge de leur famille, globalement, les médecins interrogés sont apparus moins interventionnistes : « euh, on a un Pivalone® à la maison, on en a un (rires)...dans l'placard ! (éclats de rires) » (E11).

Des sources d'influence extérieure ont été avancées suivant la littérature scientifique : « Mais ça permet d'avoir des infos, un peu, différentes, changer un peu, sa façon d'faire » (E10).

Des médecins évoquaient fréquemment le recours au Vidal®, parfois même en se référant à la page du Pivalone® pendant l'entretien : « j'regarde aussi un p'tit peu sur le Vidal®, sur cette pathologie là, si t'as une rhinite qui saigne, c'est vrai, on évite quand même... du Pivalone® » (E7).

Un des interviewés a évoqué l'influence des laboratoires dans cette molécule en lien avec une présentation de l'époque : « *Par contre, on continue à prescrire beaucoup le Pivalone® parce que c'est dans la suite du Pivalone-néomycine® qu'on mettait déjà, qu'on était déjà très éduqué à le prescrire dans la rhinite, hein. D'ailleurs, quand les laboratoires venaient, c'était souvent présenté. Le Pivalone® est encore représenté de temps en temps* » (E9).

Et de rester critique face à cela : « *Donc euh, gardez son objectivité...* » (E5).

L'influence médico-économique dans la prescription du Pivalone®

Une restriction des alternatives

Dans le paysage des traitements topiques locaux intranasaux, un des médecins résume la situation : « *Mais donc non, bah on a continué avec le Pivalone®. Mais, c'est au départ, j pense que les médecins ont été un peu étonnés et puis après, ils se sont dit « bah y'a plus qu'ça !* » (E9).

Les médecins ont évoqué l'activité du Pivalone® en comparaison: « *Pivalone®, c'est un médicament, euh... ! Que l'eau de mer, c'est pas un médicament !* » (E4).

Les enquêtés pouvaient réserver l'usage des corticostéroïdes intranasaux hors Pivalone® exclusivement dans la rhinite allergique : « *ouhla, c'est plus pour les allergies ça. Pour les rhinites allergiques. C'est plus fort hein ! A mon avis, c'est plus concentré. Faudrait vérifier la posologie mais à mon avis c'est plus concentré* » (E12).

Quasiment aucun enquêté ne s'est posé la question de l'indication du Pivalone® dans la rhinite allergique : « *le Pivalone®, ça reste toujours une cortisone aussi mais moi je le réserve sur des trucs pour une durée courte de quelques jours pour les rhumes ou les trucs comme ça justement* » (E2).

Une restriction dans les remboursements

Pour les enquêtés, un argument majeur a été le remboursement: *«Le déremboursement de tout, à part le Pivalone® fait que maintenant il ne reste plus que le Pivalone® et que l'on prescrit : le Pivalone® ! (rires) » (E11).*

Même si d'autres, tout en le sachant, justifiaient différemment leur prescription : *« mais moi, j'mets pas le Pivalone® parce qu'il est remboursé, j'mets le Pivalone® parce que j'ai l'impression, j'dis, parce que j pense qu'il y a un terrain allergique peut-être et puis que globalement, c'est ça » (E6).*

L'argument de l'ordonnance s'opposait alors à l'auto-médication de médicaments en vente libre non remboursés : *« Donc euh, j'vais pas aller leur prescrire (une seconde sonnerie indique un second message, petit arrêt du praticien et sourire en lien avec ses dires) ce qu'ils ont déjà eu quoi. Donc ça permet quand même d'avoir quelque chose qui nous est un peu réservé » (E8).*

Et de conclure sur cet argument de prescription en soi: *« Faut quand même, c'est quand même vrai, le fait que tu viennes, ça me fait penser à ça, c'est quand même vrai, que pour moi, je dois répondre avec une ordonnance » (E6)* face à une prévention défailante.

L'argument économique du Pivalone®

Pour des médecins, le Pivalone® est bon marché justifiant sa prescription : *« Mais j pense que le Pivalone®, un, est moins cher » (E9).*

Un argument de prescription du Pivalone® par facilité a été écouté à diverses reprises : *« ça te demande plus de temps de ne rien donner qu'un p'tit truc à mettre dans l'nez ! (en rigolant), [...] c'est un peu la solution de simplicité quoi » (E5).*

Cet argument du rythme des consultations s'est avéré être ressenti comme une pression par les praticiens : *« tu sais, ça doit être les secteurs où t'as les plus grosses activités de France ici, il me semble hein ? , niveau charge de consultations... » (E7).*

D'autant que l'explication de la gestuelle de la DRP par sérum physiologique nécessite un apprentissage : *« c'est quand même assez traumatisant. Donc faut vraiment leur montrer qu'il ne faut pas avoir peur »* (E10).

Face à ce temps potentiellement perdu, un des praticiens poussait le cynisme de la rentabilité justifiant le Pivalone® face au sérum physiologique: *« sérum physiologique, oui c'est très bien, ça suffirait mais bon après ils n'vont plus consulter les médecins et on aura plus d'argent pour soigner les rhumes (rires). On sera plus payé pour le rhume »* (E7).

L'accès aux traitements symptomatiques était donc discuté : *« ils vont faire en sorte de faire attention à leurs bourses. Et ils viennent parfois consulter pour avoir des médicaments remboursés, pour ne pas aller à la pharmacie pour ne pas payer des choses »* (E10).

Pour conclure avec un questionnement récurrent de la part des généralistes : *« c'est sûr , il doit y avoir un aspect pouvoir public et certainement un lobbying derrière... »* (E7).

DISCUSSION

Ce travail a permis de confronter à la thérapeutique théorique du rhume, la pratique courante des médecins généralistes de la région Hauts-de-France en explorant leurs représentations à prescrire du pivalate de tixocortol.

De surcroît, le recueil de l'expérience professionnelle de chacun des médecins enquêtés s'est enrichi du témoignage de leurs expériences personnelles face à cette pathologie. Ce qui peut conférer à cette étude, une valeur supplémentaire.

1. De la théorie à la pratique en contexte de rhume

La première partie de l'entretien a révélé que si le rhume était reconnu par tous les enquêtés comme une pathologie triviale, il n'en demeurerait pas moins un motif de consultation fréquent.

Les symptômes les plus invalidants ont été énoncés comme la rhinorrhée et l'obstruction nasale.

L'étiologie virale saisonnière bien connue de chacun des praticiens, laissait parfois sous-entendre une intrication de phénomènes allergiques, tour à tour, facteurs prédisposant ou de récurrence pour les médecins interrogés. Dans d'autres cas, les symptômes s'avéraient peu spécifiques notamment pour suivre l'évolution ou distinguer l'origine bactérienne (52).

La physiopathologie du rhume est encore imparfaitement comprise.

Une revue Cochrane a démontré le bénéfice d'anti-histaminiques dans les deux premiers jours de la rhinite virale chez l'adulte uniquement (53).

Certains des médecins se sont montrés favorables à « démedicaliser » cette pathologie, d'autres sont plus réservés et justifient le recours à cette consultation, notamment suivant les complications.

En 2001, l'otite moyenne aiguë était l'infection pédiatrique la plus commune nécessitant le recours à l'antibiothérapie selon une étude prospective sur 1368 enfants de la naissance à l'âge de 20 mois (54).

Si l'otite moyenne aiguë bactérienne peut compliquer la rhinopharyngite virale, le recours codifié à l'antibiothérapie est rappelé par des recommandations claires du GPIP (55).

Les médecins interviewés sont apparus confiants dans leur prise en charge pédiatrique, ressentant les parents plus réceptifs aux messages de prévention et d'éducation thérapeutique.

L'ETP, usuellement employée dans la prise en charge des maladies chroniques, présente encore des facteurs limitants en soins primaires (56).

Il apparaît certain que la prévention et cette démarche éducative doivent être valorisées à l'avenir en médecine générale.

Concernant le volet de la thérapeutique, les praticiens ont constaté une politique progressive de désinvestissement actif de certains médicaments subventionnés par l'État, par réévaluation des SMR et réduction des taux de remboursement (57).

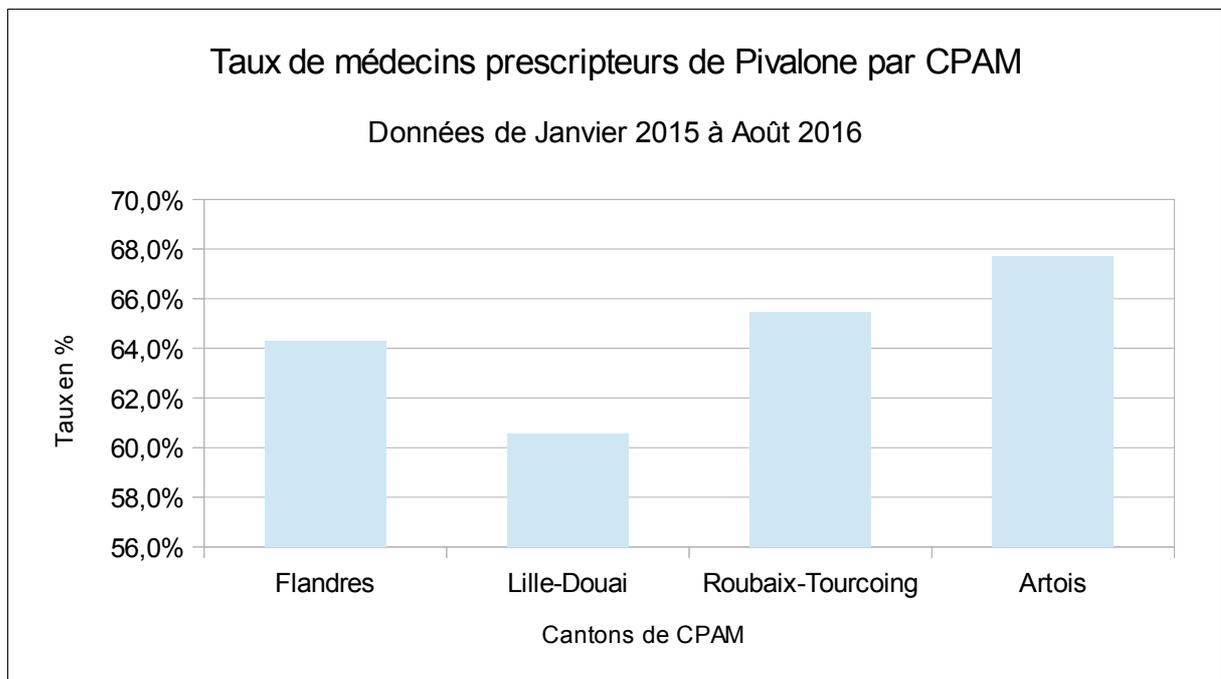
L'automédication s'est invitée progressivement dans la consultation médicale. Des stratégies marketing (58) permettent dorénavant de comprendre les représentations des consommateurs français vis à vis des traitements « de confort » évoluant entre médicaments indispensables et degré de nocivité.

Les médecins de notre étude étaient par ailleurs systématiquement prescripteurs d'une pulvérisation nasale dans le rhume et notamment de Pivalone®.

Des données concernant cette molécule ont été recueillies avec l'aide de l'équipe du Dr Tahon de la direction régionale du service médicale de la CPAM de Lille-Douai de janvier 2015 à août 2016 (59).

La base de SNIIRAM dont sont issues ces données est une base de liquidation et non une base à visée épidémiologique, les données portent donc uniquement sur ce qui a été prescrit, délivré et remboursé.

- Entre 60 à 70 % des médecins de la région Hauts-de-France, ont prescrit au moins une boîte de Pivalone® sur cette période. L'Artois comprend le plus grand nombre de médecins prescripteurs de cette molécule (67,7% sur cette période) et notamment en pic épidémique de rhinite virale de septembre à février.



- Le canton de Lille-Douai était moins prescripteur sur cette même période.
- Les médecins de plus de 55 ans sont les plus prescripteurs quel que soient les cantons de la région étudiés à contrario des médecins de

moins de 35 ans. Ce qui n'a pas été vérifié dans notre étude, où l'ensemble des médecins d'âges différents, était prescripteur.

- Le nombre d'assurés ayant consommé au moins une boîte de Pivalone® suivant les cantons de la région (taux d'environ 30%) est réparti de manière homogène sur la période étudiée.
- Une légère différence d'habitude de prescription au sein de la région peut être supposée entre l'Artois d'un côté et la Flandre de l'autre: en effet, 36% des médecins généralistes soit environ 1/3 des médecins de l'Artois contre 19,2% (soit moins d'1/4) des médecins de Flandre ont plus de 24,2% de leur patientèle à avoir reçu au moins une fois du Pivalone®. Les répartitions par quartile de la patientèle des médecins semblent sinon assez uniformes. Ce qui corrobore nos données rencontrées en pratique.

2. D'une prescription rationnelle à une prescription influencée

Le réflexe de l'ordonnance dépend de différents facteurs généraux.

Le facteur médical en lien avec la clinique est décrit par les médecins en priorité, dans l'intérêt d'une balance bénéfico-risque optimale pour soulager le patient.

La prescription médicale est très variable suivant les patients : femmes, personnes âgées, niveau socio-économique, patients réguliers, entretiens prolongés (60) comme l'ont attesté des médecins de l'enquête.

L'intrication d'autres facteurs, sociaux, moraux, culturels ou encore politiques influence la décision médicale. Elle est à ce sens, non autonome (61).

Tous ces facteurs peuvent s'articuler autour de trois axes comme l'a proposé V. Mauffrey : un axe inter-individuel, méso-social et sociétal (5).

Les médecins interviewés ont bien décrit cela :

- L'axe inter-individuel est porté par la relation singulière opposant une première individualité : le médecin, d'une seconde, son patient dans la décision médicale partagée suivant une clinique évocatrice.
- L'axe méso-social a été évoqué par les influences extérieures à la prescription.
- L'axe sociétal par l'intrication des pouvoirs publics et de la société et sa répercussion culturelle.

Dans le cadre de la prescription de Pivalone®, l'argument médical pouvait orienter les praticiens :

Concernant la balance bénéfice-risque, l'absence d'effets indésirables notables du Pivalone® pour les praticiens, pesait davantage que l'efficacité à proprement parler de la molécule.

L'efficacité théorique du Pivalone® est douteuse (7) (18) , (19) , (37).

Les praticiens interrogés étaient tantôt satisfaits du Pivalone® ou ont parfois implicitement évoqué un effet placebo.

Les auteurs de la dernière revue cochrane (37) s'interpellent également sur cet effet dans l'usage d'une pulvérisation nasale.

Peu d'études s'intéressent à ses déterminants (62) et à son homologue : le nocebo (63) pouvant certainement influencer sur les délais de guérison.

Des médecins ont évoqué les vasoconstricteurs souvent d'efficacité supérieure, dont les mises en garde par la HAS ont été itératives ces dernières années (64).

Une revue Cochrane réévalue cette balance dernièrement en concluant à un « petit effet positif chez l'adulte enrhumé pour des effets indésirables contenus à court terme », ce qui nécessite des études complémentaires (65).

« L'absence de passage systémique » du Pivalone® déclaré par le laboratoire et les études préliminaires par fort effet de premier passage hépatique (23), (24), expliqueraient l'absence d'effets indésirables notables.

Cependant, cette assertion est suspecte comme le déclare l'ANSM en 2014 lors d'une demande d'évaluation de générique du Pivalone® (66). On ne peut donc pas en déduire un absence de passage systémique pour la voie nasale selon les données des experts.

Les données extraites du rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) montrent un profil de tolérance satisfaisant sans modification suivant les années pour le Pivalone®.

Trois contre-indications subsistent pour cette molécule: l'allergie au constituant, l'épistaxis et l'existence d'une surinfection locale importante.

Des effets indésirables d'origine systémique sont relatés dans la dernière RCP du 29 juin 2015 (67)

Dans ce sens, la revue Prescrire, évoque d'autres risques (tendineux (68), cutanés (69), anaphylactiques(70)).

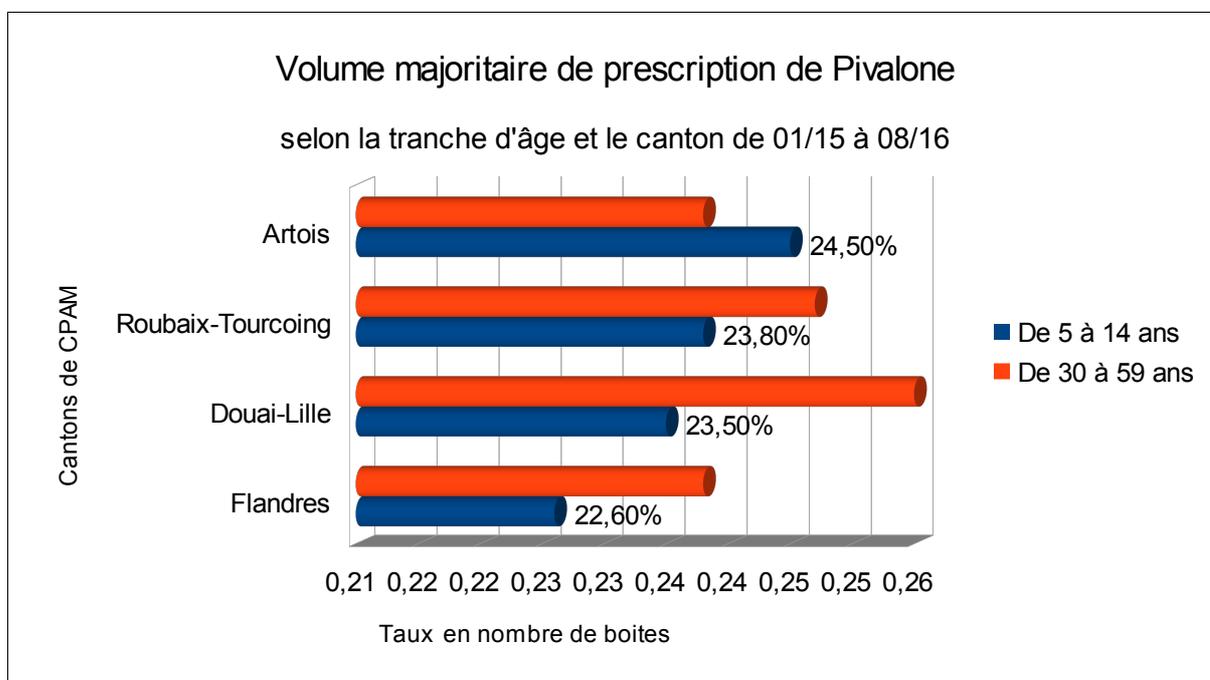
Un des praticiens a discuté de l'indication du Pivalone®, seul corticoïde intranasal parmi les spécialités équivalentes, à présenter une AMM dans la rhinite vasomotrice et congestive en plus de l'allergique.

L'augmentation des ventes du Pivalone® peut apparaître comme une stratégie commerciale (71) par le biais de l'extension de son indication à la rhinite virale, marché plus prometteur que celui de la rhinite allergique où des corticostéroïdes d'activité plus forte seront préférés par le praticien.

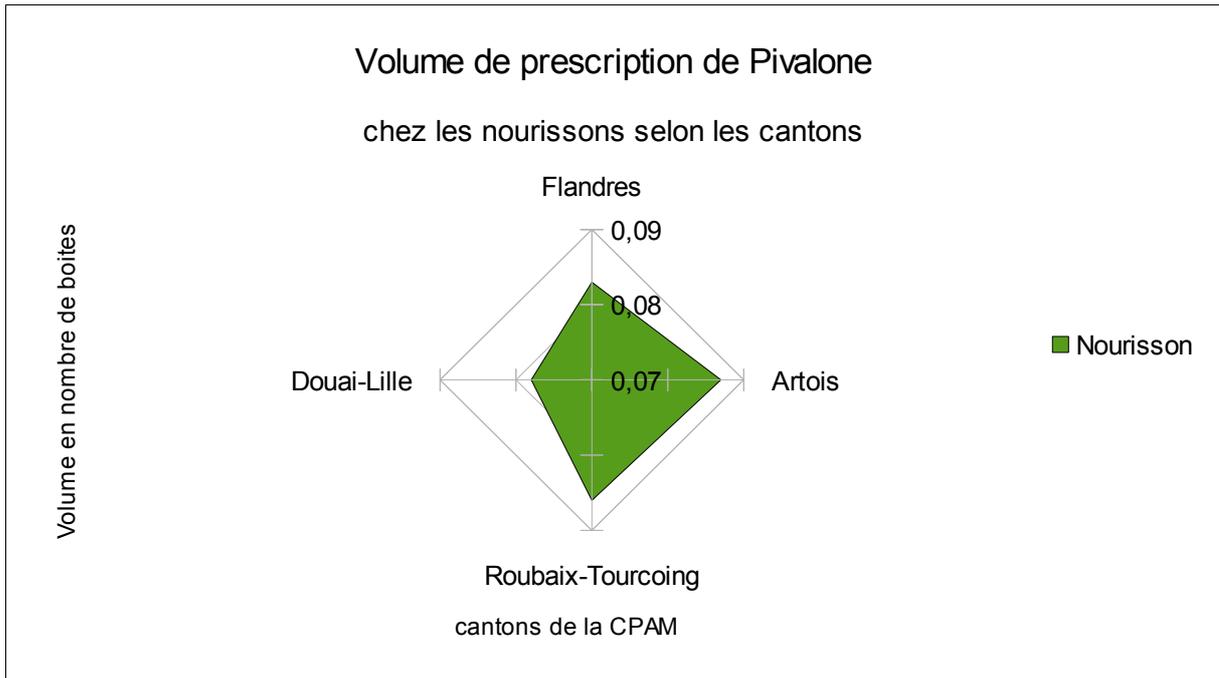
En termes de disparités de réponses, l'usage pédiatrique faisait débat. Et pour cause, la HAS n'a pas statué sur l'âge d'utilisation du Pivalone® (7). La vigilance devrait être de mise concernant cette spécialité en pédiatrie.

Selon les données fournies par la CPAM sur la période précitée (59) :

- L'Artois comptabilisait 24,2% du volume de prescription (en boîtes de Pivalone®) chez les enfants majoritairement de 5 à 14 ans alors que les autres cantons (Lille-Douai, Flandres et Roubaix-Tourcoing) bénéficient d'un volume de prescription majoritaire pour les 30-59 ans (24 à 25% des boîtes prescrites).



- Le taux de prescription de boîtes de Pivalone® le plus faible se retrouvait parmi les nourrissons et ce, dans les quatre cantons étudiés. Ce qui conforte les données de notre enquête qualitative.



- 33,5% (1/3) des boîtes de Pivalone® étaient prescrites à des bénéficiaires de CMUc dans le canton de Roubaix-Tourcoing contre 18,5% (moins d'1/4) dans les Flandres.
- Les répartitions des taux de prescription de Pivalone® chez les patients bénéficiaires d'une ALD étaient par ailleurs uniformes (environ 12%) quels que soient les cantons de la région.
- 20,2% des femmes enceintes entre 15 et 45 ans ont bénéficié d'une prescription d'au moins une boîte de Pivalone® pendant leur grossesse, en Artois contre 16,9% à Roubaix-Tourcoing et 14,1% en Flandres ou 14,7% à Lille-douai. La tendance des médecins dans notre enquête, se tournait vers la prudence.

La molécule n'a pas fait l'objet d'études chez la femme enceinte. Selon la cohorte EFEMERIS (72), le tixocortol bénéficie de la 16e position sur les 20 médicaments les plus prescrits et délivrés aux femmes enceintes. Les données quant au risque malformatif sont rassurantes. (73), (74).

Suivant les déterminants (75) proposés autour de l'ordonnance par la chercheuse en sciences humaines et santé, A. Vega ; de nombreux aspects sociologiques et culturels étaient présents.

Prescrire du Pivalone® par automatisme, par réflexe, par habitude était évoqué, certainement selon le profil des médecins rencontrés (76).

L'étude a montré une certaine forme d'empirisme dans la prescription devant le manque de réponse thérapeutique enseigné à la faculté et une demande de résultats soulageant les symptômes du patient.

Des influences externes ont été repérées : les confrères, les maîtres de stages, parfois même les médecins remplacés pour les remplaçants.

Le Pivalone® est un médicament commercialisé dès les années 80 et l'association avec la néomycine a été présentée par les visiteurs médicaux pendant de longues années. L'influence de la visite médicale est maintenant bien acquise (77).

Le recours au Vidal® et parfois à la littérature scientifique influencent les prescriptions.

Des enquêtés n'hésitaient pas à y avoir recours durant l'entretien. Cela a pu biaiser leurs réponses et témoigner d'un manque de connaissance de la molécule Pivalone®.

Une des plus-values de l'étude a été d'interroger les médecins sur leur attitude thérapeutique en cas de rhume personnel ou au sein de la cellule familiale.

Cela a permis de supposer que l'utilisation personnelle (78) du Pivalone® peut renforcer l'adhésion à la prescription de la molécule et se comporter comme un facteur déterminant.

D'autre part, la famille était parfois traitée de manière moins interventionniste que la patientèle avec moindre recours au Pivalone®.

Les raisons évoquées renvoyaient souvent à l'évolution bénigne du rhume en l'absence de traitement.

La présente enquête a vu l'émergence de facteurs médico-économiques influencer les médecins à prescrire le Pivalone®.

Les alternatives de même classe thérapeutique existent mais sont préférentiellement indiquées dans la rhinite allergique donc non usitées dans la rhinite virale. Les médecins prescrivent donc le Pivalone® car il demeure l'unique accessible sur ordonnance, plus-value par rapport aux médicaments en vente libre.

Les autres alternatives thérapeutiques en terme de pulvérisation nasale ont été année après année, déremboursées devant un SMR jugé insuffisant, entraînant un report de prescriptions (78).

Le remboursement pourrait être perçu comme un gage d'efficacité, ce qui a été démenti par les médecins interviewés, émettant un désaccord avec certains déremboursements.

La HAS maintient le Pivalone® en SMR modéré tous les cinq ans, par passage en procédure accélérée simplifiée (7), permettant de maintenir son taux de remboursement équivalent par la sécurité sociale, et ce même en l'absence de données récentes d'efficacité de la part du laboratoire.

Des liens voire conflits d'intérêts de l'époque (19), (20), (24), (43) ou actuels (42) (44), (45), sont suspectés par certains praticiens devant la décision de ne conserver que le Pivalone® remboursé.

La consultation de médecine générale, de par son rythme, source d'épuisement professionnel (79), ou encore son paiement à l'acte (80), peut entraîner une logique de rentabilité au détriment de messages de prévention ou d'informations.

Le Pivalone® dans ce sens pouvait être prescrit par sa facilité d'utilisation sans nécessité d'apprentissage, au détriment du sérum physiologique.

Enfin, selon les données recueillies par la CPAM (59) :

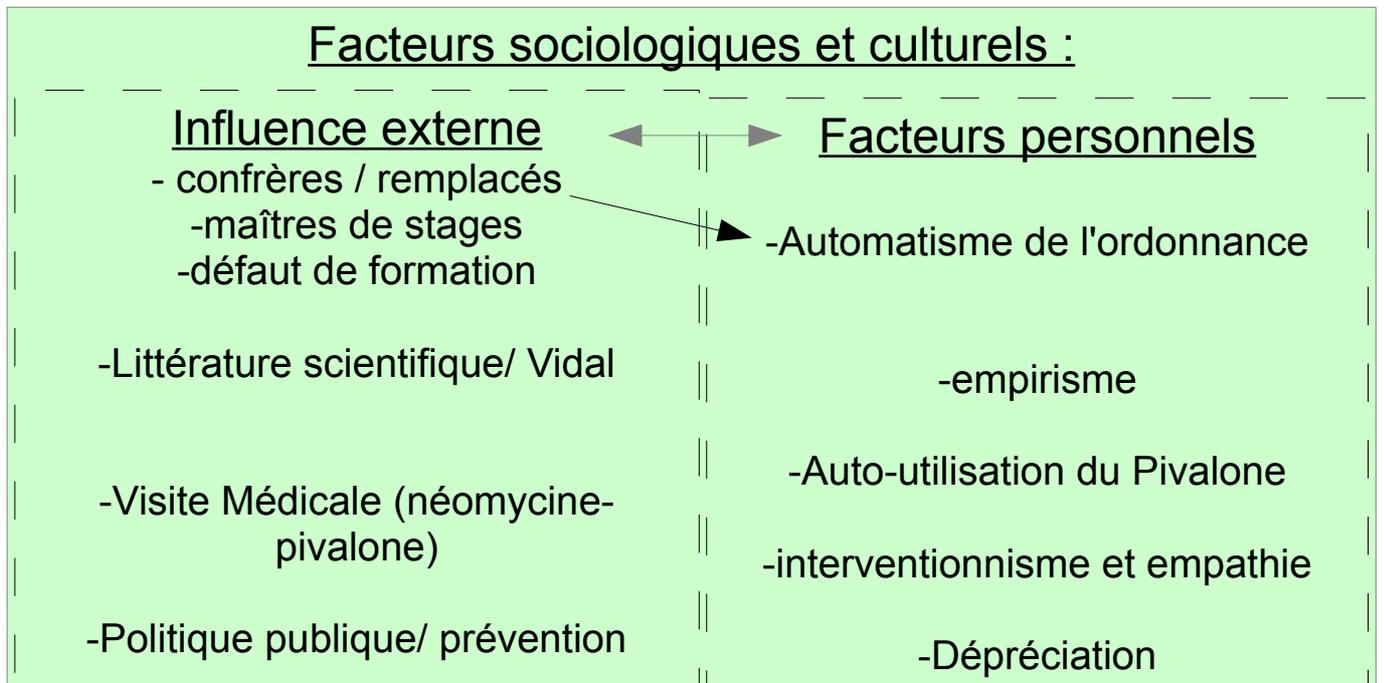
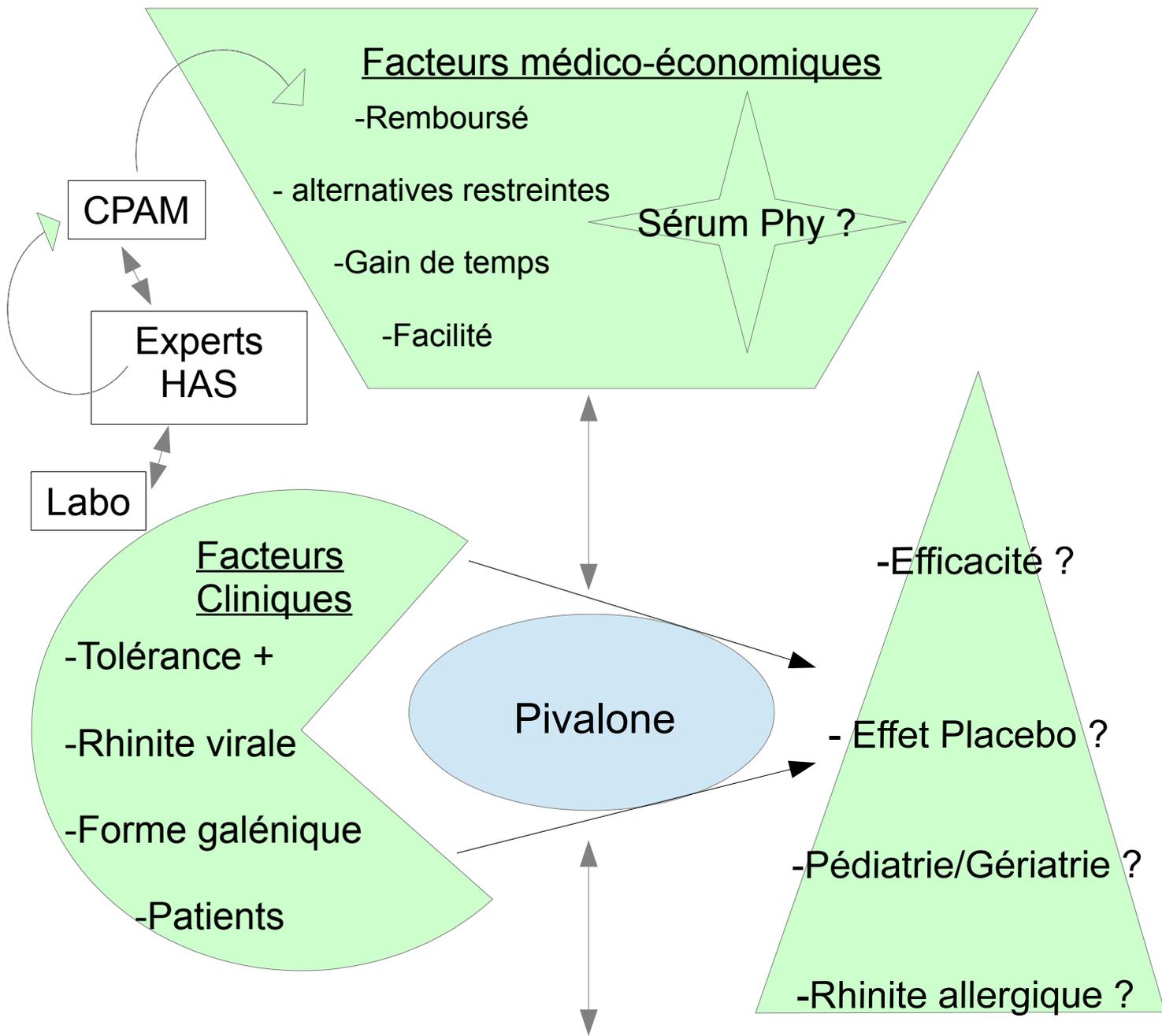
Depuis 2013, le nombre de patients consommateurs de boîte de Pivalone® sur la base d'un remboursement à 30% dans la région NPDC n'a cessé d'augmenter jusqu'en 2015.

Les données finales de 2016 n'ont pas été fournies mais semblaient être équivalentes au mois d'octobre.

La base de remboursement annuelle du Pivalone® diminue par ailleurs d'année en année selon les données nationales (6) sans explication de la part des instances concernées.

A l'heure du nouveau quinquennat, le système politique Français prônant des soins de santé pour tous, se prononce pour « l'absence de remboursements « utiles » » (81) .

Espérons donc qu'une politique de santé et d'évaluation du médicament indépendante des laboratoires, scientifique et à l'écoute de ses acteurs du monde de la santé : patients et praticiens, puisse émerger.



3. Les biais de cette étude

Biais d'échantillonnage

Les biais liés à l'enquêteur et aux praticiens interrogés sont difficilement modifiables, citons pour exemple, l'âge le sexe, la culture, l'expérience, l'état physique et psychique au moment du recueil.

Le tirage au sort par l'intermédiaire du conseil de l'ordre des Médecins du Nord n'était pas réalisable compte tenu de l'absence de critères retenus et du nombre trop élevé de médecins dans la région.

Le recueil aléatoire a permis de réaliser un échantillonnage diversifié, en variation maximale, critère de qualité de l'étude.

Néanmoins, cet échantillon de la région Hauts-de-France ne peut pas être jugé comme représentatif de la population nationale des médecins généralistes.

Biais externes

Les biais extérieurs ont été limités dès que possible.

Seuls deux entretiens ont pu être réalisés dans un environnement extérieur au cabinet des praticiens : au domicile de l'enquêteur pour l'un et d'une des entretenus pour l'autre.

Les facteurs distractifs au cabinet étaient variables, généralement suivant l'horaire de l'entretien. Certains appels téléphoniques, sonneries de téléphone ou de porte ont pu altérer parfois la qualité de recueil.

Biais d'investigation

L'entretien compréhensif entraîne une relation singulière avec le praticien mais source d'un biais d'informations si le praticien ne souhaitait pas se confier en toute honnêteté et sans suspicion.

Dans cette étude, le fait que enquêteur et enquêtés soient médecins peut, par ailleurs, majorer la validité.

Le déroulement de l'entretien s'est effectué de façon la plus neutre possible pour limiter le biais d'investigation.

L'entretien compréhensif (50) comporte des relances itératives pour approfondir la richesse du discours de l'enquêté. Ceci peut être parfois source d'erreurs.

Biais d'interprétation

Lorsqu'une question semblait trop fermée ou dirigée, la réponse n'a pas été exploitée.

Un double codage avec triangulation de l'intégralité des entretiens a été réalisé. Cela a permis de renforcer la validité interne de l'étude.

Critique de données

Concernant les données fournies par la CPAM sur la molécule Pivalone®, aucune conclusion ne peut être extrapolée. Ces valeurs sont purement indicatives.

Il serait intéressant de réaliser des enquêtes épidémiologiques plus approfondies concernant cette molécule.

CONCLUSION

Cette étude qualitative réalisée auprès de douze généralistes de la région Hauts-de-France a permis d'explorer leurs représentations à prescrire du Pivalone® dans le rhume.

Cette étude des pratiques a été confrontée au manque de preuves concernant l'usage théorique d'un corticostéroïde intranasal dans cette pathologie virale et non allergique.

Les médecins généralistes étaient prescripteurs de cette molécule en mettant en exergue sa facilité de prescription par bonne tolérance parfois aux dépens de son efficacité, mais systématiquement dans une volonté de soulager la gêne fonctionnelle occasionnée.

De nombreux déterminants sociologiques et culturels pouvaient influencer la prescription du Pivalone®.

Parmi les influences externes, les confrères ou encore la visite médicale sur l'ancienne association Pivalone-néomycine®, a pu engendrer un automatisme de prescription.

L'aspect médico-économique s'est avéré prévalent dans la discussion de cette prescription.

Si le remboursement n'est pas apparu comme un gage d'efficacité pour les praticiens, le Pivalone®, demeurant en 2017, une des dernières pulvérisations nasales remboursée par la sécurité sociale, s'est imposé parmi toutes les autres alternatives proposées.

Ce travail souligne un système d'influence implicite entre l'État français, le laboratoire, les commissions d'experts, la sécurité sociale et les praticiens pour lesquels une indépendance d'exercice demeure primordiale.

Il propose par ailleurs, suivant les propos recueillis par les médecins de l'étude, de revaloriser la médecine générale sur les domaines de la prévention et de l'éducation thérapeutique, tout en développant la recherche médicale et l'accès à la littérature scientifique indépendante.

ETHIQUE

Conflits d'intérêts :

Je soussigné, Marc Stéphan, auteur de ce travail de thèse et doctorant en Médecine Générale, déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Traitement des données :

Ce travail de thèse fait l'objet d'une déclaration à la CNIL et d'un suivi de courriel au CIL de Lille 2.

Tous les praticiens enquêtés ont donné leur accord pour l'enregistrement et le traitement des données anonymisées.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Jackson GG. Transmission of the common cold to volunteers under controlled conditions. The common cold as a clinical entity. *AMA Arch Intern Med.* 1958;101(2):267-78.
2. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis.* nov 2005;5(11):718-25.
3. OMG - Top 50 des RC [Internet]. [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: <http://omg.sfm.org/content/donnees/top25.php?sid=031a47b8ca6fd8fbbab75dcb0>
4. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet.* 4 janv 2003;361(9351):51–59.
5. Mauffrey V. Rhinopharyngite aigüe en Médecine Générale: pourquoi encore tant de prescriptions médicamenteuses? [Internet] [Thèse méd.]. Nancy; 2012. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED_T_2012_MAUFFREY_VIOLAINE.pdf
6. ameli.fr - Medic'AM [Internet]. [cité 12 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2016.php>
7. HAS. Avis de la Commission de la Transparence- Tixocortol (pivalate de) [Internet]. 2016 sept. Report No.: CT-15356. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15356_PIVALONE_PIS_RI_Avis2_CT15356.pdf
8. Rouvière H, Delmas A. Anatomie humaine. Descriptive, topographique et fonctionnelle. 15e édition révisée par Vincent Delmas. Vol. Tome 1 Tête et Cou. Masson, Paris,; 1924. 654 p.
9. Klossek J-M. Anatomie des cavités nasosinusiennes -. Oto-rhino-laryngologie [Internet]. 1997 [cité 21 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1234>
10. Hugon J. Histologie de l'appareil respiratoire - Cours de PCEM2- [Internet]. PowerPoint présenté à; 2011 janv; Service d'Histologie- Hôpital Bichat-Claude Bernard - APHP. Disponible sur: http://p2bichat2011.weebly.com/uploads/2/9/4/0/2940304/c3_pneumo_-_heller.pdf
11. Lacroix J-S, Landis B-N. Physiologie de la muqueuse respiratoire rhinosinusienne et troubles fonctionnels. 19 févr 2009 [cité 21 nov 2016]; Disponible sur:

<http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/201170>

12. CMIT. UE 6- N°145- Infections naso-sinusiennes de l'adulte et de l'enfant. In: ECNPILLY 2016, Maladies infectieuses et tropicales- Préparation ECN - Tous les items d'infectiologie [Internet]. Alinéa plus. [cité 30 nov 2016]. p. 324. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/fr/ecnpilly.html>
13. Mahdyoun P, Riss J-C, Castillo L. Rhinites et rhinosinusites aiguës de l'adulte. EMC - Oto-Rhino-Laryngol 2014. 28 mars 2014;9(4):1-9.
14. Puhakka T, Mäkela MJ, Alanen A, Kallio T, Korsoff L, Arstila P et al. Sinusitis in the common cold. J Allergy Clin Immunol. sept 1998;102(3):403-8.
15. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology. 2012;50(1):1-12.
16. Baeck M, Marota L, Nicolas JF, Tennstedt D, Goossens A. Hypersensibilité allergique aux corticostéroïdes topiques et systémiques. Rev Fr Allergol. 2010;50(3):146-62.
17. Pivalone - Drugs.com [Internet]. [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/international/pivalone.html>
18. Mazauric FX, Alligier B. [Trial of tixocortol pivalate (Pivalone) in otorhinolaryngology]. J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac. déc 1978;27(10):721-3.
19. Jezequel J, Becuwe B, Daniel C, Geraudel O. [Therapeutic trial of a new topical anti-inflammatory agent]. J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac. janv 1979;28(1):65-6, 68.
20. Davies JE, Kellet DN, Staniforth MW, Torossian R, Grouhel A. Pharmacological study of a new anti-inflammatory steroid, tixocortol pivalate (JO 1016). Arzneimittelforschung. 1981;31(3):453-9.
21. Uphill PF. A comparison of the effects of tixocortol pivalate (JO 1016), beclomethasone dipropionate and hydrocortisone acetate on the activation of lymphocytes. Arzneimittelforschung. 1981;31(3):459-62.
22. Uphill PF, Poole A. A comparison of the effects of tixocortol pivalate (JO 1016), hydrocortisone acetate and beclomethasone dipropionate on the phagocytosis and lysis of microorganisms by alveolar macrophages. Arzneimittelforschung. 1981;31(3):462-6.
23. Larochelle P, Du Souich P, Bolte E, Lelorier J, Goyer R. Tixocortol pivalate, a corticosteroid with no systemic glucocorticoid effect after oral, intrarectal, and intranasal application. Clin Pharmacol Ther. mars 1983;33(3):343-50.
24. Chanoine F, Junien JL. Comparative pharmacokinetic studies of tixocortol pivalate and cortisol in the rat. J Steroid Biochem. oct 1984;21(4):453-9.

25. Chanoine F, Grenot C, Sellier N, Barrett WE, Thompson RM, Fentiman AF et al. Isolation and identification of major metabolites of tixocortol pivalate in human urine. *Drug Metab Dispos.* 1987;15(6):868-76.
26. Reinert P et al. Evaluation of tixocortol pivalate-neomycin combination versus a placebo excipient in acute rhinopharyngitis in children. *Ann Pédiatr* 1991 38 7 503-508 [Internet]. [cité 30 janv 2017]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/?term=Evaluation+of+tixocortol+pivalate-neomycin+combination+versus+%2B%2Ba+placebo+excipient+in+acute+rhinopharyngitis+in+children>
27. Pivalone bacitracine° comprimés à sucer. *Prescrire.* 1981;1(6):3.
28. Pivalone° et Pivalone néomycine° suspensions nasales. *Prescrire.* 1984;4(37):9.
29. Pivalone-néomycine° : pour applications endosinusiennes hasardeuses ? *Prescrire.* 1985;5(44):9-10.
30. Lab. Jouveinal - Pivalone-néomycine°. *Prescrire.* 1985;5(47):3.
31. Baisses de taux de remboursement oto-rhino-laryngologie, pneumologie : Pivalone néomycine° suspension pour application endosinusienne. *Prescrire.* 2003;23(240):428.
32. Dernière minute - 69 baisses de taux de remboursement. *Prescrire.* 2007;27(280):98.
33. Tixocortol : un corticoïde hors prescription. *Prescrire.* 2010;30(320):417.
34. Les copies du mois - tixocortol + chlorhexidine : à écarter. *Prescrire.* 2013;33(352):108.
35. Bilan 2013 des médicaments à écarter : pneumologie - ORL. *Prescrire.* 2013;33(352):141-2.
36. Bilan 2017 des médicaments à écarter : pneumologie - ORL. *Prescrire.* 2017;37(400):145-6.
37. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, Del Mar CB, Glasziou PP, Heneghan CJ. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:CD008116.
38. Puhakka T, Mäkela MJ, Malmström K, Uhari M, Savolainen J, Terho EO et al. The common cold: effects of intranasal fluticasone propionate treatment. *J Allergy Clin Immunol.* juin 1998;Volume 101(Issue 6):Pages 726–731.
39. Yrjö Qvarnberg HV, Kari Laurikainen. Intranasal beclomethasone dipropionate in the treatment of common cold. *Rhinol* 39 9-12 [Internet]. 2001; Disponible sur: http://www.rhinologyjournal.com/Rhinology_issues/42.pdf

40. Rahmati MB, Mohebi S, Shahmohammadi S, Rezai MS. Fluticasone nasal spray as an adjunct to Amoxicillin for acute sinusitis in children: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* nov 2013;17(22):3068-72.
41. David King BM. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10.1002(Issue 4.).
42. Delarue, Louis-Adrien (1980-....). Les « Recommandations pour la pratique clinique » élaborées par les autorités sanitaires françaises sont-elles sous influence industrielle? [Internet]. Université de Poitiers. UFR de médecine et de pharmacie.; Disponible sur: <http://www.sudoc.fr/154806048>
43. Revue des grandes études en hypertension Pierre Larochelle, MD, PhD, FRCPC. - ppt télécharger [Internet]. [cité 31 janv 2017]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/1436785/>
44. Haute Autorité de Santé - La HAS > Portail DPI - Commission de la transparence (CT) [Internet]. [cité 31 janv 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1250071/fr/commission-de-la-transparence-ct?letter=D&start=0
45. ANSM - Fidnet v4.3.2 [Internet]. [cité 31 janv 2017]. Disponible sur: <https://icfidnet.ansm.sante.fr/Public/membre.php?efidnet=A&eldPers=21835>
46. Crise majeure à l'Agence du médicament [Internet]. [cité 6 févr 2017]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/06/14/25097-crise-majeure-lagence-medicament>
47. La fièvre monte autour des ratés de l'Agence du médicament - Challenges.fr [Internet]. [cité 6 févr 2017]. Disponible sur: https://www.challenges.fr/entreprise/sante-et-pharmacie/la-fievre-monte-autour-des-rates-de-l-agence-du-medicament_447723
48. Netgen. La recherche qualitative en médecine de premier recours [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 12 déc 2016]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2497/24011>
49. Frappé P. Initiation à la recherche. une co-édition GMSanté et CNGE. Neuilly-sur-Seine; 2011.
50. Kaufmann J-C. L'entretien compréhensif. 4e édition. Armand Colin; 2016. 126 p. (128 Tout le savoir).
51. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care.* 2007;19(6):349-57.
52. Wat D. The common cold: a review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2004;15(2):79-88.
53. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. In:

Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cité 8 mai 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1002/14651858.CD009345.pub2/abstract>

54. Bergus GR, Levy SM, Kirchner HL, Warren JJ, Levy BT. A prospective study of antibiotic use and associated infections in young children. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15(1):61-7.
55. R. Cohen et A. Antibiothérapie des infections otorhinolaryngologiques. In: Guide of antibiotics prescription in pediatric [Internet]. Elsevier-Masson. 2016. (Archives de Pédiatrie; vol. 23). Disponible sur: http://www.sfpediatric.com/sites/default/files/arcped_gpip_15_juin_new_couvbs.pdf
56. Chapron A, Fiquet L, Allory E, Brinchault G, Hugé S, Pommier J. Quels sont les facteurs prioritaires à mettre en œuvre pour développer une démarche éducative en médecine générale ?, What are the main factors assisting general practitioners in the development of educational strategies? *Santé Publique*. 14 mars 2017;29(1):21-9.
57. Sermet C, Parkinson B., et Al. Stratégies de désinvestissement des produits pharmaceutiques: une revue de littérature internationale. *Questions d'économie de la santé* [Internet]. Irdes. Juillet/août 2016; Disponible sur: <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/220-strategies-de-desinvestissement-des-produits-pharmaceutiques.pdf>
58. Kessous A., Chalamon I., Paché G. « Cette semaine, deux boîtes d'aspirine pour le prix d'une ! ». Une approche sémiotique des représentations du médicament curatif et de confort en France. *Manag Avenir*. 2016;87(5):175-99.
59. Tahon M. et Al. Communication personnelle: Données concernant le pivalate de tixocortol sur la base de la SNIIRAM de janvier 2015 à août 2016. 2017.
60. Amar E, Pereira C. Les prescriptions des médecins généralistes et leurs déterminants. *Études Résultats*. 2005;1-12.
61. Hardy A-C. À propos de la signification « médicale » d'une prescription. *Sci Soc Santé*. 28 déc 2012;30(3):103-14.
62. Bedoin D, R C. La prise en charge des affections transitoires bénignes en médecine générale: avec ou sans médicaments? *Prat Organ Soins*. 2012;43(2):111-9.
63. Delourmel C. Affect et pulsions en médecine et en psychosomatique : questions cliniques, théoriques et épistémologiques. *Rev Fr Psychosom*. 8 juill 2014; (45):41-75.
64. HAS. Synthèse d'avis de la commission de la transparence - Vasoconstricteurs en association à d'autres principes actifs. 2011 oct.
65. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, Mir NA, van Driel ML. Nasal decongestants in

- monotherapy for the common cold. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cité 8 mai 2017]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009612.pub2>
66. Direction de l'évaluation. GT20 Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques-N° 2014-03. Pôle Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non clinique de l'ANSM; 2014 05. Report No.: Séance du 22 mai 2014.
 67. Résumé des caractéristiques du produit - PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 31 janv 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65832411&typedoc=R>
 68. Atteintes tendineuses d'origine médicamenteuse. Prescrire. 2016;36(390):265-8.
 69. Excès de poils d'origine médicamenteuse. Prescrire. 2017;37(399):26-9.
 70. Corticoïdes par voie nasale: gare aux effets à distance. Prescrire. 2009;29(313):834.
 71. Les dessous de l'industrie pharmaceutique [Internet]. Le Monde diplomatique. 2015 [cité 7 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.monde-diplomatique.fr/2015/01/RAVELLI/51928>
 72. Hurault-Delarue C, Lacroix L, Vidal S, Montastruc J-L, Damase-Michel C. Médicaments et grossesse : étude dans la base de données EFEMERIS 2004-2008. Gynécologie Obstétrique et fertilité. 2011;554-8.
 73. Damase-Michel. Communication personnelle [Internet]. 2016. Disponible sur: www.efemeris.fr
 74. Patientes enceintes gênées par une rhinite allergique. Prescrire. 2015;35(386):912-8.
 75. Vega Anne. Prescription du médicament en médecine générale Première partie: déterminants culturels de la prescription chez les médecins français. Médecine. 2012;8(4):169-73.
 76. Vega Anne. Prescription du médicament en médecine générale Deuxième partie : Paradoxes et propositions. Médecine. 2012;8(5):223-6.
 77. Foisset E. Etude de l'impact de la visite médicale sur la qualité des prescriptions des médecins généralistes bretons. de Bretagne occidentale; 2012.
 78. Déremboursements et reports de prescriptions. Disponible sur: http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/ccss200710_fic_9-3.pdf
 79. Dusmesnil H, Saliba-Serre B, Régi J-C, Leopold Y, Verger P. Épuisement

- professionnel chez les médecins généralistes de ville : prévalence et déterminants, Professional burn-out of general practitioners in urban areas: prevalence and determinants. Santé Publique. 21(4):355-64.
80. Rosman S. Les pratiques de prescription des médecins généralistes. Une étude sociologique comparative entre la France et les Pays-Bas. In: Bloy G, Schweyer F-X. eds. Singuliers généralistes : sociologie de la médecine générale. Rennes (France) : École des hautes études en santé publique. 2010. p. 117-29.
 81. Santé : pas de déremboursement promet Macron qui mise sur la prévention [Internet]. Europe 1. [cité 13 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.europe1.fr/politique/sante-pas-de-deremboursement-promet-macron-qui-mise-sur-la-prevention-2944364>
 82. Gedda M. Traduction française des lignes directrices COREQ pour l'écriture et la lecture des rapports de recherche qualitative. Kinésithérapie Rev. janv 2015;15(157):50-4.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre en recommandé, adressée au Président de la commission de transparence de la HAS : Monsieur le Professeur GUILLEVIN

Lille,

le 15/11/2016

Monsieur le Président de la commission de transparence,

J'effectue actuellement ma thèse de Médecine Générale sur l'évaluation d'une des dernières spécialités en suspension nasale remboursée et majoritairement prescrite en France par les médecins généralistes dans l'indication du rhume: le Pivalate de Tixocortol.

J'ai pu m'entretenir préalablement avec le service d'évaluation du médicament où la plupart des questionnements reste confidentielle. C'est ainsi que je fais appel à votre aide afin de poursuivre mon travail de thèse.

Il y a maintenant plus de quatre ans, la sécurité sociale se fondait sur le service médical rendu modéré de la spécialité pour renouveler son remboursement suite au dernier avis de la commission de transparence du 18 /01 /2012.

En cette fin d'année, j'ai pu constater qu'un nouvel avis avait été rendu le 21/09/2016 après passage en procédure de délibération simplifiée et permettant un maintien du remboursement identique suivant le SMR.

Ces décisions m'amènent à plusieurs questionnements:

-La première concerne le fait que le Pivalone® soit une suspension nasale dont le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité. J'ai pu adresser un courrier au laboratoire afin d'avoir ce profil mais celui-ci est resté pour le moment sans réponse. Le profil de tolérance semble toutefois correct et c'est ce que l'on peut voir d'usage sur le terrain, en pratique quotidienne.

-Le principal motif de prescription de la molécule concerne le rhume avec 47% des prescriptions. Or les indications sont bien plus étendues et vous le justifiez en conclusion en stipulant

que la rhinite allergique peut évoluer vers une dégradation de la qualité de vie, critère de suivi pour ce type de consultation en médecine générale.

-Selon la commission, il existe des alternatives médicamenteuses comme en 2012 mais qu'entendez-vous par celles-ci exactement?

-S'il s'agit des autres corticoïdes à usage nasal, le tixocortol est le seul à avoir un profil de passage non systémique d'activité modérée.

-En effet, en rhinite allergique, l'usage est régulièrement d'utiliser selon les avis ORL, des corticoïdes d'activité forte.

-En 2012, la validité externe sur laquelle vous vous référez puisque les études n'étaient pas valides ou de preuves suffisantes, était critiquable. Le même questionnement est superposable concernant les études sur lesquelles vous vous référez en cette fin d'année, intéressant la rhinite allergique une fois de plus. La physiopathologie de la rhinite allergique n'est cependant pas des mêmes mécanismes que dans le rhume selon diverses études actuelles. A ce titre, une cochrane s'est par ailleurs penchée sur les corticoïdes d'usage nasal dans le rhume banal.

-Sur quels arguments portez vous le profil du Pivalone® en médicament de première intention?

-Je souhaiterais par ailleurs obtenir des informations concernant le déroulement des commissions accélérées, comme cela s'effectue régulièrement pour de simples renouvellements sur demande du laboratoire.

-Dans le même sens, la commission a stipulé qu'après "débat et vote", les conclusions précédentes n'ont pas été modifiées. Pourriez vous m'apporter plus d'informations concernant ce débat et vote qui a eu lieu.

-Enfin, pourriez vous me mettre en relation avec l'un ou des membres de la commission afin de discuter notamment sur l'aspect pharmacologique du médicament Pivalone®?

Afin d'avoir un regard impartial pour la discussion de mon étude, j'aurais aimé m'entretenir avec certains des membres de votre équipe (médecins généralistes et pharmacologues) , avec votre autorisation. Je pense notamment aux docteurs Driss Berdaï, Jacques Birge, Diane Braguer, Valérie Garnier, Gérard Nguyen Duc Long, Claude Sichel .

Avec mes remerciements anticipés

Bien respectueusement

Annexe 2 : Lettre en recommandé adressée au laboratoire PFIZER : Messieurs Franck LE BREGUERO, pharmacien responsable et Luca MOLLO, directeur médical

Lille, le 15/11/2016

Madame, Monsieur

Je réalise un travail de thèse sur les représentations des médecins généralistes concernant les traitements symptomatiques dans le rhume.

Concernant une spécialité fortement prescrite en cabinet de médecine générale, je me suis intéressé au pivalate de tixocortol.

Suivant mon étude pré-analytique et pour enrichir ma discussion, je souhaiterais pouvoir retracer le parcours de ce médicament, depuis sa conception en laboratoire jusqu'à la HAS avant son autorisation de mise sur le marché pour finir par la délivrance du médicament au patient en officine.

J'ai pu constater que le Pivalone® bénéficiait d'un renouvellement d'inscription en date du 21 septembre 2016. Selon la HAS,

"Pour soutenir sa demande, le laboratoire dépose un dossier qui est examiné par les membres de la Commission avec le soutien du service évaluation des médicaments (SEM) de la Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique (DEMESP) de la Haute Autorité de santé, et le recours, si le besoin se fait sentir, à des rapporteurs externes".

Pourriez- vous m'adresser les documents relatifs au Pivalate de Tixocortol requis afin de permettre le renouvellement de la spécialité tous les cinq ans en commission; bien entendu en préservant le secret industriel et commercial de la molécule? (efficacité, tolérance, données épidémiologiques d'utilisation, de prescription, stratégies thérapeutiques)

J'aurais également aimé pouvoir m'entretenir avec le pharmacien responsable, référent du dossier Pivalone®, sur les aspects pharmacologiques de cette spécialité, ainsi que l'évolution éventuelle de la formulation au fil des années et les déclarations de pharmacovigilance si elles existent?

Vous remerciant pour l'intérêt que vous porterez à mon étude et votre aide apportée,

Veillez Madame, Monsieur, recevoir l'expression de mes sentiments les meilleurs,

Annexe 3 : Informations données lors du recrutement

« - Bonjour, je m'appelle Marc Stéphan, je suis médecin remplaçant venant de terminer mon internat de médecine Générale. J'effectue un travail sur le traitement du rhume en soins primaires.

-Pour ce faire, je souhaite recueillir votre expérience personnelle, votre vécu dans cette pathologie bénigne. Seriez vous intéressé pour me recevoir selon vos convenances?

-Par ailleurs, les entretiens sont enregistrés par dictaphone, cela vous gêne t'il? »

Des détails ciblés, sans orienter le praticien, pouvaient être ajoutés sur les motivations de la recherche, à la demande du médecin:

« -Je m'intéresse à une pathologie très fréquente mais peu étudiée en soins ambulatoires, qui représente un motif de consultation non négligeable en Médecine Générale. J'évalue ainsi les thérapeutiques utilisées par les médecins généralistes »

Annexe 4 : Checklist COREQ : liste de contrôle pour l'étude qualitative Pivalone®.

Application de la liste française(82) COREQ :

N°	Item	Guide questions/description
<u>Domaine 1 : Équipe de recherche et de réflexion</u>		
Caractéristiques personnelles		
1.	Enquêteur/animateur	Marc Stéphan
2.	Titres académiques	Validation du 3e cycle des études médicales
3.	Activité	Médecin remplaçant
4.	Genre	Homme
5.	Expérience et formation	Initiation à la recherche qualitative
Relations avec les participants		
6.	Relation antérieure	Enquêteur et participants ne se connaissaient pas avant le commencement de l'étude
7.	Connaissances des participants au sujet de l'enquêteur	Les participants étaient avertis de la qualité de médecin remplaçant du chercheur
8.	Caractéristiques de l'enquêteur	Médecin remplaçant venant de finir l'internat /Intérêt pour les pratiques des médecins généralistes
<u>Domaine 2 : Conception de l'étude</u>		
Cadre théorique		
9.	Orientation méthodologique et théorie	Etude qualitative phénoménologique par entretiens individuels compréhensifs et analyse Nvivo
Sélection des participants		
10.	Échantillonnage	échantillonnage au hasard en variation maximale
11.	Prise de contact	téléphonique
12.	Taille de l'échantillon	Douze participants
13.	Non-participation	Aucun refus de participation
Contexte		
14.	Cadre de la collecte de données	Lieu de travail, domicile de praticien ou de l'enquêteur.
15.	Présence de non-participants	non
16.	Description de l'échantillon	Voire tableau 1 des caractéristiques
Recueil des données		
17.	Guide d'entretien	Guidage initial et adaptation aux réponses des enquêtés

N°	Item	Guide questions/description
18.	Entretiens répétés	non
19.	Enregistrement audio/visuel	enregistrement audio
20.	Cahier de terrain	Des notes de terrain ont été prises pendant l'entretien individuel
21.	Durée	De 29 à 58 minutes.
22.	Seuil de saturation	Le seuil de saturation a été discuté et deux entretiens supplémentaires réalisés
23.	Retour des retranscriptions	Les retranscriptions d'entretien n'ont pas été retournées aux participants
Domaine 3 : Analyse et résultats		
Analyse des données		
24.	Nombre de personnes codant les données	Deux personnes (triangulation intégrale des données)
25.	Description de l'arbre de codage	oui
26.	Détermination des thèmes	Les thèmes ont été déterminés à partir des données
27.	Logiciel	Nvivo 11
28.	Vérification par les participants	Les participants n'ont pas exprimé de retours sur les résultats ?
Rédaction		
29.	Citations présentées	Des citations de participants ont été utilisées pour illustrer les thèmes/résultats et chaque citation était identifiée
30.	Cohérence des données et des résultats	oui
31.	Clarté des thèmes principaux	Les thèmes principaux ont été présentés clairement dans les résultats
32.	Clarté des thèmes secondaires	oui

Annexe 4 : Canevas d'entretien initial modifié secondairement au cours des entretiens.

Canevas d'entretien souple, adapté à l'entretien

1er thème abordé : Epidémiologie du rhume banal dans votre cabinet:

-Quelle est la fréquence habituelle des patients venant vous consulter pour un rhume?

-Quelle période est la plus propice à cette pathologie?

-Quelle est la population cible de ce motif de consultation dans votre cabinet?

2e thème abordé: Le rhume

- Qu'est-ce que vous évoque le rhume ?
- Quelle est le symptôme le plus gênant pour les patients ?
- Quelle est l'évolution de cette pathologie ?
- A votre avis, comment se fait-il que nous n'ayons toujours pas réussi à traiter efficacement le rhume, malgré sa fréquence ?

3e thème abordé : La consultation du rhume banal

- Quelles difficultés rencontrez vous avec le patient ? (pression ressentie?, difficultés d'information médicale / rhume (temps de consultation?), difficulté de compréhension du patient?)
- Quel rôle attribuez vous au médecin dans la société ?, dans l'organisation des soins ?
- Quel est votre ressenti post consultation ?
- Quel est votre ressenti vis à vis de l'auto-médication importante dans le rhume?
- Quelle stratégie d'amélioration de la consultation mettriez vous en œuvre?
- quand consulter dans le rhume?
- Quelle place occupe l'éducation thérapeutique dans cette pathologie dans votre consultation?
- quelle prescription faites vous dans des cas particuliers (pédiatrie, grossesse?)

4e thème abordé: Le traitement

- Quel traitement est requis pour votre patient: exemple d'une ordonnance type ?
- Quel traitement requis par vous même lorsque vous êtes enrhumé?
- Quelle incidence a la reconsultation sur votre poursuite de traitement?

5e thème abordé:Le Pivalone®

- Connaissez vous la classe thérapeutique à laquelle appartient la molécule en elle-même ?
- Quelles sont vos habitudes de prescription?
- Que pensez vous du profil de tolérance/ efficacité du patient sur l'utilisation du Pivalone®
- Quels bénéfices attendez vous sur la prescription de Pivalone® ?
- Quels risques sont liés à l'usage de cette molécule/ quels sont les EI connus? Et le profil de tolérance dans votre patientèle?

6e thème abordé: La prescription

- quels arguments vous poussent à la prescription du Pivalone®?
- alternatives thérapeutiques:
 - Quel équivalent utilisez vous si non prescripteur de Pivalone®?
 - Quel intérêt de prescrire du sérum physiologique à un adulte à la place du Pivalone® comme en pédiatrie ?
 - Quelle place a le remboursement dans votre prescription ? , est- il gage de confiance ?
 - Quel rôle ressentez vous vis à vis des hautes instances de santé ?

AUTEUR : STEPHAN Marc

Date de Soutenance : 28 juin 2017

Titre de la Thèse : Évaluation du pivalate de tixocortol (Pivalone®) prescrit en France par les médecins généralistes dans le rhume.

Thèse - Médecine Générale - Lille 2017

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés: Pivalone®, rhinopharyngite virale, soins primaires, prescription médicamenteuse, médecins généralistes, étude qualitative

Résumé :

Contexte : Le pivalate de tixocortol (Pivalone®) est un corticostéroïde intranasal majoritairement prescrit en France par les médecins généralistes dans le rhume. Une revue Cochrane en 2015 concluait à l'absence de bénéfice de l'usage des corticostéroïdes intranasaux dans la rhinopharyngite virale.

Objectifs : Cette étude explore les représentations des médecins généralistes à prescrire du Pivalone® dans le rhume.

Méthode : Douze entretiens compréhensifs ont été réalisés auprès de médecins généralistes, recrutés aléatoirement, de la région Hauts-de-France. L'analyse de cette étude qualitative a été réalisée par N'Vivo 11.

Résultats : La prescription de Pivalone® s'appuie premièrement sur des arguments médicaux (pathologie triviale mais gênante, indication, balance bénéfico-risque, terrain, forme galénique). La tolérance et l'absence d'effets indésirables notables en faisaient une référence pour une prescription facile. Deuxièmement, des déterminants socio-culturels ont été avancés par les praticiens (automatisme, réflexe, empirisme, empathie, dépréciation, restriction de l'usage d'antibiothérapie, formation pharmacologique restreinte, auto-prescription de la molécule). Enfin, la prescription de Pivalone® était soumise à différentes influences permettant de définir un argumentaire médico-économique prévalent : bon marché, dernière pulvérisation disponible parmi les alternatives, dernière remboursée, lobbying ancien de la visite médicale par « Pivalone-néomycine® », gain de temps en consultation.

Conclusion : La prescription de Pivalone® dans le rhume manque de rigueur scientifique mais s'appuie sur un argumentaire socio-culturel de l'expérience. Elle peut être influencée par son positionnement unique au sein d'un déremboursement progressif des médicaments de confort. Une influence implicite entre laboratoire, experts, sécurité sociale et praticiens témoigne d'une vigilance à maintenir pour assurer l'indépendance médicale.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Assesseurs : Monsieur le Pr C. BERKHOUT, Madame le Dr S.GAUTIER, Monsieur le Dr J. RICHARD. Directeur de Thèse : Monsieur le Dr M. CALAFIORE

