



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evolution de la prescription des sartans par les médecins généralistes
français entre 2016 et 2020**

Présentée et soutenue publiquement le 24 novembre à 16 heures

Au Pôle Formation

Par Noémie DENEUCHE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe Berkhout

Assesseure :

Madame le Professeur Sophie Gautier

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Michaël ROCHOY

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
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARAI	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
EMA	Agence Européenne du Médicament
HAS	Haute Autorité de Santé
HCTZ	Hydrochlorothiazide
HTA	Hypertension Arterielle
IDM	Infarctus Du Myocarde
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
NDMA	N-nitroso-diméthylamine
MSU	Maître de Stage Universitaire
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	2
Matériels et méthodes	6
Éthique et réglementation	7
Analyses statistiques	7
Résultats	9
Evolution du nombre de boîtes de sartans délivrées entre 2016 et 2020, seul ou en association	9
Evolution du nombre de comprimés de sartans délivrés entre 2016 et 2020, seul ou en association	13
Evolution du nombre de boîtes d'IEC délivrées entre 2016 et 2020, seul ou en association	17
Questionnaire auprès des MSU du Nord-Pas-Calais	19
Discussion	21
Résultats principaux	21
Comparaison à la littérature	22
Forces et limites	24
Perspectives	26
Conclusion	27
Références bibliographiques	28
Annexes	31
Annexe 1 : Liste des médicaments à base de sartan concernés par les rappels de lots, par l'ANSM.	31
Annexe 2 : Liste des médicaments à base de sartan non concernés par les rappels de lots, par l'ANSM.	35
Annexe 3 : Questionnaire de l'enquête auprès des MSU	37
Annexe 4 : Figures complémentaires	39
Annexe 5 : Répartition des prescriptions de sartans en pourcentage (en fonction du nombre de comprimés remboursés).	42

RÉSUMÉ

Introduction : En Juillet 2018, l'EMA annonçait le rappel de lots de valsartan contaminés par la NDMA, une substance potentiellement cancérigène. Les recherches se sont étendues aux autres sartans : 400 lots de valsartan (60 % du marché français), 27 lots d'irbésartan (moins de 5 %) et un lot de losartan sont ainsi retirés du marché. Notre objectif était de décrire l'évolution des prescriptions des sartans suite à ces retraits de commercialisations.

Matériel et méthode : Etude épidémiologique descriptive entre le 1er janvier 2016 et le 31 décembre 2020 à partir de la base Médic'AM (base de l'Assurance Maladie dénombrement les boîtes vendues en pharmacie de ville). Nous avons étudié les prescriptions des 7 sartans (valsartan, losartan, irbésartan, candésartan, telmisartan, olmésartan et eprosartan), en association ou non, ainsi que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Pour compléter cette étude, nous avons interrogé 331 médecins généralistes maîtres de stage des universités (MSU) de Lille sur les critères qu'ils ont choisi pour adapter leurs prescriptions.

Résultats : Entre 2016 et 2020, le nombre de boîtes de sartans délivrés a augmenté de 542 552 unités (+1,5 %) et celui d'IEC de 96 263 unités (+ 0,3 %) ; pour les deux classes, le nombre de boîtes a diminué (respectivement -4,7 % et -1,2 %) entre 2016 et 2018 et augmenté de 2018 à 2020 (respectivement +3,3 % et +1,6 %). Le nombre de boîtes délivrées de valsartan est passé de 4 149 514 boîtes à 1 587 118 boîtes (- 62 %). Sur la même période, l'irbésartan, le candésartan et le telmisartan ont été davantage prescrits (respectivement +2 854 094, +1 350 618 et +351 287 boîtes), alors que le losartan et l'éprosartan ont été moins prescrits (respectivement -70 244 et -40 047 boîtes). Parmi les 113 MSU ayant répondu, les habitudes de prescriptions étaient le premier critère pour adapter le traitement.

Conclusion : Les événements de 2018 ont conduit à une forte diminution de la prescription du valsartan, avec un relai vers l'irbésartan et le candésartan en priorité, et non vers des IEC.

INTRODUCTION

Les médecins généralistes adaptent leurs prescriptions aux recommandations et aux annonces médiatiques, telles que celles émises par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), par l'Assurance Maladie ou par la presse spécialisée ou généraliste.

Par exemple, en 2002, la campagne "Les antibiotiques, c'est pas automatique" de l'Assurance Maladie a été suivie d'une réduction de prescription d'antibiotiques (1). En 2020, les annonces médiatiques — non relayées par les agences sanitaires du pays — ont entraîné une surprescription d'hydroxychloroquine par les médecins (2). La sensibilité des médecins généralistes et des patients aux annonces médiatiques est également bien décrite en pharmacovigilance, avec notamment une sur-déclaration par rapport aux autres effets indésirables moins médiatisés ; cet effet de notoriété a été important lors du changement d'excipient pour le Levothyrox (3–5).

Les antiémétiques sont un autre exemple de sensibilité des médecins généralistes aux annonces médiatiques. En 2015, la revue *Prescrire* a relayé des études évoquant un lien entre dompéridone et effets cardiaques liés à l'allongement de l'intervalle QT ; puis la presse généraliste a relayé cette information au grand public (6–8). Au décours, les médecins généralistes ont réduit leurs prescriptions de dompéridone et augmenté celles de métopimazine, en dépit d'une faible littérature sur ce dernier médicament, peu utilisé à l'international (9,10). Une récente étude évoquait un sur-risque plus important d'AVC après la consommation de métopimazine par rapport à la dompéridone (11), rappelant l'importance d'anticiper les conséquences d'une annonce médiatique sur le report de prescriptions vers des médicaments moins éprouvés (10).

En 2018, une autre annonce médiatique a pu modifier les prescriptions des médecins généralistes : un rappel de lots de valsartan dans lesquels ont été détectés des nitrosamines, notamment N-nitroso-diméthylamine (NDMA) (12). La NDMA est un cancérigène mutagène connu chez l'animal et suspecté chez l'homme (13). Selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA), des changements du procédé de fabrication en 2012 seraient à l'origine de l'introduction de NDMA en tant que produit secondaire (14). Une équipe allemande a étudié l'association entre l'exposition au valsartan contaminé par la NDMA entre 2012 et 2017 et le risque de cancer : ils ne trouvaient pas d'association entre l'exposition au valsartan contaminé par la NDMA et un risque global de cancer, mais trouvait un risque légèrement accru de cancer du foie (HR ajusté 1,16 ; intervalle de confiance à 95 % [1,03 ; 1,31]) (15).

Fin juin 2018, les Etats membres de l'Union Européenne ont donc procédé à un rappel des lots concernés par ce défaut de fabrication (16). En juillet 2018, l'ANSM émettait des recommandations pour le relai à destination des médecins généralistes et mettait en place un numéro vert.

Initialement, les médicaments à base de valsartan de neuf laboratoires ont été concernés par des retraits de lots (17). En novembre 2018, on dénombrait près de 400 lots de médicaments à base de valsartan, possiblement concernés par un défaut de qualité, du fait de la présence de nitrosamines, ce qui représentait 60 % du marché français (18). La recherche s'est ensuite étendue aux autres ARA II ayant un cycle tétrazole (valsartan, irbésartan, candesartan, olmésartan et losartan) : en janvier 2019, plusieurs lots de médicaments à base d'irbésartan ont été retirés du marché (19), suivi en mars 2019 d'un lot de losartan 50 mg (20). Au total, près de 400 lots de valsartan, 27 lots d'irbésartan (soit moins de 5 % des médicaments à base d'irbésartan) et 1 lot de losartan ont été retirés du marché (21) (**Annexe 1 et 2**).

Dans ce contexte de tension d'approvisionnement lié à l'incapacité d'augmenter suffisamment les productions de valsartan, l'ANSM a publié fin 2018 des recommandations afin de prioriser les patients nécessitant d'un traitement par valsartan. Celle-ci proposait d'éviter l'initiation de traitement par valsartan. En cas de renouvellement, il devait être réservé aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque et non contrôlés par candesartan ou losartan, en traitement post-infarctus du myocarde (IDM) et chez les patients atteints d'hypertension artérielle (HTA)

équilibrés, traités en polythérapie. Dans ces cas la mention “traitement indispensable pour ce patient” devait figurer sur la prescription (22). Depuis janvier 2019 l’EMA a renforcé les contrôles en amont de la production de ces traitements afin de bénéficier de produits sûrs courant 2019 (23).

Les sartans sont des antagonistes des récepteurs AT1 de l’angiotensine II (ARA2), une hormone multifactorielle qui joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle et de l’homéostasie cardiovasculaire (vasoconstriction des artérioles, stimulation de la sécrétion de vasopressine au niveau de l’hypophyse, stimulation de la sécrétion d’aldostérone par les glandes surrénales, stimulation du système sympathique) (24). En 2018, sept sartans étaient commercialisés en France (tous ayant un cycle tétrazole à l’exception du telmisartan et de l’éprosartan). Ils sont principalement utilisés dans l’hypertension artérielle — recommandés par la HAS en cas d’intolérance aux inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC) d’efficacité non inférieure mais au coût moindre que les ARA2 (25). Tous les sartans ont une AMM pour l’HTA ; mais certains ont des autorisations de mise sur le marché (AMM) spécifiques dans le cadre de l’insuffisance cardiaque, en post-IDM récent ou en cas de protéinurie (**Tableau 1**). Toutes les associations de sartans avec d’autres antihypertenseurs (hydrochlorothiazide ou amlodipine) ont l’AMM uniquement pour l’HTA, sauf l’association valsartan-sacubitril dont l’AMM ne concerne que les patients souffrant d’insuffisance cardiaque avec fraction d’éjection diminuée.

Ainsi, les annonces médiatiques du 2ème semestre 2018 ont pu modifier les prescriptions des médecins généralistes : relai vers un IEC, relai vers un autre sartan ayant une AMM similaire, relai vers le telmisartan (absence de noyau tétrazole et donc de risque de contamination par NDMA) ou relai vers un autre sartan.

Notre objectif est de décrire et comprendre l’évolution des prescriptions de sartans et autres antihypertenseurs par les médecins généralistes français suite aux retraits de lots de différents sartans en 2018.

Tableau 1 : Autorisation de mise sur le marché des sartans début 2022 (selon les noms des études ayant montré l'efficacité, d'après les résumés de caractéristiques de produits)

AMM	Valsartan	Candésartan	Losartan	Irbésartan	Telmisartan	Eprosartan	Olmesartan
HTA	Oui	Oui	LIFE	Oui	Oui	Oui	Oui
Protéinurie	MARVAL, DROP		RENAAL	IDNT, IRMA 2			
Insuffisance cardiaque (si intolérance IEC)	Val-HeFT	CHARM	HEAAL, ELITE				
AVC si HTA + hypertrophie ventriculaire gauche			LIFE				
IDM récent	VALIANT						
Réduction de morbidité si haut risque (non infériorité par rapport à ramipril)					ONTARGET		

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive entre le 1er janvier 2016 et le 31 décembre 2020 à partir d'un recueil rétrospectif des données de la base Médic'AM (base de données de l'assurance maladie sur les dépenses de médicaments interrégimes).

Cette base de données présente des informations sur les médicaments délivrés par les pharmacies de ville et remboursés chaque mois ou chaque année par l'ensemble des régimes d'assurance maladie pour chaque médicament et par type de prescripteurs (26). Ne sont pas inclus :

- les médicaments délivrés à des patients lors de leurs séjours hospitaliers,
- les médicaments délivrés dans le cadre de la rétrocession hospitalière,
- les médicaments pris en charge de façon dérogatoire,
- les préparations magistrales remboursables,
- les honoraires de dispensation au conditionnement perçus par les pharmaciens d'officine depuis le 1er janvier 2015
- les médicaments délivrés sans ordonnance. De façon logique, les médicaments prescrits mais non délivrés par la pharmacie ne sont pas intégrés non plus.

Médic'AM apporte trois informations par année sur les médicaments : la base de remboursement, le nombre de boîtes remboursées et le montant remboursé.

Nous avons à la fois utilisé la classification ATC5 (sous groupe substance chimique) et la liste de médicaments selon la CIP13 (Code d'identification spécialité pharmaceutique à 13 chiffres). Le CIP13 est attribué à chaque médicament remboursable ayant fait l'objet d'une AMM : cette classification est plus précise, car elle permet d'avoir accès au nombre exact de comprimés vendus par boîte.

Nous avons ainsi dénombré les médicaments remboursés contenant les 7 sartans (valsartan, losartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, olmesartan, eprosartan) et leur association à des diurétiques ou inhibiteurs calciques notamment.

Nous avons exclu de l'étude le Tareg (valsartan) en suspension buvable, étant réservé à une population particulière et étant le seul sartan commercialisé sous cette galénique.

Enfin, nous avons réalisé un questionnaire afin d'évaluer les habitudes de prescriptions des médecins généralistes dans ces situations particulières (**Annexe 3**). Nous avons adressé ce questionnaire par courriel le 28 octobre 2022 aux 331 médecins généralistes maîtres de stage des universités (MSU) du Nord-Pas-de-Calais qui étaient en exercice sur cette période (mai-novembre 2022) ; il n'y a pas eu de relance.

Éthique et réglementation

Notre étude est basée sur l'exploitation des données de l'Assurance maladie. Cette dernière met à disposition en données ouvertes (*open data*) la base Médic'AM sur les dépenses et prescriptions de médicaments. Ces données sont hébergées sur une plateforme dédiée et référencées sur la plateforme nationale data.gouv.fr.

Le traitement des données a été opéré par l'Assurance Maladie de manière à garantir la confidentialité des informations sur les bénéficiaires ainsi que sur les professionnels de santé.

Concernant le questionnaire diffusé aux MSU, via les listes de mails des médecins généralistes de l'Université de Lille, il a obtenu l'autorisation du service de protection des données personnelles.

Analyses statistiques

Nous avons dénombré le nombre de boîtes et le nombre de comprimés vendus pour chaque sartan pour les années 2016, 2018 et 2020, afin de comparer avant et après les retraits de lots de 2018.

Nous avons ensuite calculé la différence du nombre de boîtes et de comprimés vendus entre ces années, et exprimé ce résultat en pourcentage.

Concernant les IEC nous avons regardé le nombre de boîtes vendues durant ces années et avons calculé la différence.

Les pourcentages ont été arrondies à la décimale. Les résultats ont été exprimés sur diagramme en bâton. Les analyses statistiques ont été réalisées sous Excel.

RÉSULTATS

Evolution du nombre de boîtes de sartans délivrées entre 2016 et 2020, seul ou en association

En 2016, 4 149 514 boîtes de valsartan ont été remboursées par l'Assurance Maladie en France, contre 1 587 118 boîtes en 2020 (soit une diminution de 2 562 396 boîtes) (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Nombre de boîtes de sartans remboursées par l'assurance maladie entre 2016 et 2020

Sartans	2016	2018	2020
Valsartan	4 149 514	4 654 863	1 587 118
Irbesartan	5 104 616	5 832 280	7 958 710
Candesartan	4 495 859	4 756 743	5 846 477
Telmisartan	1 348 135	1 411 323	1 699 422
Losartan	1 512 694	1 386 079	1 442 450
Olmésartan	1 658 244	129	8
Eprosartan	60 151	44 936	20 104

Alors qu'entre 2016 et 2018, les prescriptions de valsartan étaient en augmentation de +505 349 boîtes (+12,2 %) suite au déremboursement de l'olmésartan, on constate entre 2018 et 2020 une baisse de -3 067 745 boîtes (-65,9 %). Le nombre de boîtes d'irbésartan a augmenté entre 2016 et 2020 de 2 854 094 unités (+55,9 %) et celui de candésartan de 1 350 618 unités (+30 %). Le telmisartan décrit une hausse moins importante de l'ordre de + 63 188 boîtes remboursées (+4,7 %) entre 2016 et 2018, et de +288 099 boîtes (+20,4 %) entre 2018 et 2020. Les prescriptions de losartan quant à elles, diminuent entre 2016 et

2018 de -126 615 (-8,4 %) puis augmentent de façon moindre par rapport à l'irbésartan et au candésartan, puisque l'on compte +56 371 boîtes entre 2018 et 2020 (+4,1 %). Les prescriptions d'olmésartan chutent de façon majeure entre 2016 et 2018 passant de 1 658 244 boîtes commercialisées à 129 boîtes en 2018, et seulement 8 boîtes en 2020 (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Différence du nombre de boîtes de sartans remboursées par l'assurance maladie entre 2016 et 2020

Sartans	Entre 2016 et 2018	Entre 2018 et 2020	Entre 2016 et 2020
Valsartan	+505 349 (+12,2 %)	-3 067 745 (-65,9 %)	-2 562 396 (-61,8 %)
Irbesartan	+727 664 (+14,3 %)	+2 126 430 (+36,5 %)	+2 854 094 (+55,9 %)
Candésartan	+260 884 (+5,8 %)	+1 089 734 (+22,9 %)	+1 350 618 (+30 %)
Telmisartan	+63 188 (+4,7 %)	+288 099 (+20,4 %)	+351 287 (+26,1 %)
Losartan	-126 615 (-8,4 %)	+56 371 (+4,1 %)	-70 244 (-4,6 %)
Olmésartan	-1 658 115 (-100 %)	-121 (-93,8 %)	-1 658 236 (-100 %)
Eprosartan	-15 215 (-25,3 %)	-24 832 (-55,3 %)	-40 047 (-66,6 %)

Nous nous sommes aussi intéressés aux sartans en association. Les associations de sartan et hydrochlorothiazide (HCTZ) sont dans la même lignée que pour les sartans seuls : diminution du nombre de boîtes délivrées de l'HCTZ associé à valsartan et losartan (respectivement -2 074 578 boîtes (-58,4 %), -157 922 boîtes (-10,8 %) de losartan). De la même façon, le nombre de boîtes d'olmésartan/HCTZ est quasiment tombé à 0. Sur la même période 2016-2020, l'association irbésartan et HCTZ augmente de 1 727 562 boîtes (+44,5 %), le candésartan et HCTZ de 259 614 boîtes (+12,4 %), le telmisartan et HCTZ de 255 160 boîtes (+24,5 %).

De même, le valsartan ou l'olmésartan associés à l'amlodipine diminuent tandis que l'association telmisartan-amlodipine augmente (**Tableau 4, Tableau 5**).

Tableau 4 : Nombre de boîtes de sartans en association remboursées par l'assurance maladie entre 2016 et 2020

Médicaments	2016	2018	2020
Valsartan/HCTZ	3 551 952	3 481 810	1 477 374
Valsartan/amlor	2 153 955	2 710 360	2 396 300
Valsartan/sacubitril	--	101 913	986 340
Irbesartan/HCTZ	3 881 121	4 294 182	5 608 683
Candesartan/HCTZ	2 119 659	2 094 224	2 379 273
Telmisartan/HCTZ	1 043 456	1 103 083	1 298 616
Telmisartan/amlor	243 557	380 558	554 413
Losartan/HCTZ	1 476 289	1 299 534	1 309 367
Olmesartan/HCTZ	1 171 619	106	4
Olmesartan/amlor	1 145 397	80	7
Eprosartan	60 151	44 936	20 104

Tableau 5 : Différence du nombre de boîtes de sartans en association remboursées par l'assurance maladie entre 2016 et 2020

Médicaments	Entre 2016 et 2018	Entre 2018 et 2020	Entre 2016 et 2020
Valsartan/HCTZ	-70 142 (-2 %)	-2 004 436 (-57,6 %)	-2 074 578 (-58,4 %)
Valsartan/amlor	+556 405 (+25,8 %)	-314 060 (-11,6 %)	+242 345 (+11,3 %)
Valsartan/sacubitril	+101 913	+884 427 (+867,8 %)	+986 340
Irbesartan/HCTZ	+413 061 (+10,6 %)	+1 314 501 (+30,6 %)	+1 727 562 (+44,5 %)
Candesartan/HCTZ	-25 435 (-1,2 %)	285 049 (+13,6 %)	+259 614 (+12,2 %)
Telmisartan/HCTZ	+59 627 (+5,7 %)	+195 533 (+17,7 %)	+255 160 (+24,5 %)
Telmisartan/amlor	+137 001 (+56,3 %)	+173 855 (+45,7 %)	+310 856 (+127,6 %)
Losartan/HCTZ	-167 755 (-11,4 %)	+9 833 (+0,8 %)	-157 922 (-10,8 %)
Olmesartan/HCTZ	-1 171 513 (-100 %)	-102 (-96,2 %)	-1 171 615 (-100 %)
Olmesartan/amlor	-1 145 317 (-100 %)	-73 (-91,3 %)	-1 145 390 (-100 %)
Eprosartan	-15 215 (-25,3 %)	-24 832 (-55,3 %)	-40 047 (-66,6 %)

Nous présentons en **Annexe 4** ces résultats sous forme de graphiques.

Evolution du nombre de comprimés de sartans délivrés entre 2016 et 2020, seul ou en association

Après avoir analysé les délivrances en nombre de boîtes (ATC5), nous avons analysé les délivrances en nombre de comprimés (CIP13).

Les résultats étaient cohérents avec ceux trouvés en nombre de boîtes.

En effet, si l'on constate une augmentation des prescriptions de valsartan entre 2016 et 2018 de +31 189 290 comprimés (+15,6 %), nous retrouvons une baisse de -153 590 130 comprimés (-66,6 %) de valsartan vendus entre 2018 et 2020.

C'est l'irbésartan qui décrit la majoration la plus importante, avec une élévation de 51 550 196 comprimés (20,8 %) entre 2016 et 2018 et 98 484 964 (+32,9 %) comprimés entre 2018 et 2020, suivi du candésartan (+22 818 900 comprimés (+11 %) entre 2016 et 2018 et +61 245 722 comprimés (+26,7 %) entre 2018 et 2020) et du telmisartan (+ 6 806 160 comprimés (+10,5 %) entre 2016 et 2018 et +16 283 010 comprimés (+22,7 %) entre 2018 et 2020).

Concernant le losartan, les prescriptions de losartan diminuent dans un premier temps de 11 538 824 comprimés (-16,7 %) entre 2016 et 2018, pour augmenter ensuite de 14 261 872 comprimés (+24,8 %) entre 2018 et 2020. Les prescriptions d'olmésartan quant à elles s'effondrent quasiment de 100 % (**Tableaux 6 et 7**).

Tableau 6 : Nombre de comprimés de sartans remboursés par l'assurance maladie entre 2016 et 2020

Sartans	2016	2018	2020
Valsartan	199 596 690	230 785 980	77 195 850
Irbesartan	248 096 640	299 646 836	398 131 800
Candesartan	206 511 746	229 330 646	290 576 368
Telmisartan	65 026 110	71 832 270	88 115 280
Losartan	69 062 604	57 523 780	71 785 652
Olmésartan	85 448 834	6 810	240
Eprosartan	4 130 392	3 320 800	1 659 840

Tableau 7 : Différence de nombre de comprimés de sartans remboursés par l'assurance maladie entre 2016 et 2020 (et pourcentage)

Sartans	Entre 2016 et 2018	Entre 2018 et 2020	Entre 2016 et 2020
Valsartan	+31 189 290 (+15,6 %)	-153 590 130 (-66,6 %)	-122 400 840 (-61,3 %)
Irbesartan	+51 550 196 (+20,8 %)	+98 484 964 (+32,9 %)	+150 035 160 (+60,5 %)
Candesartan	+22 818 900 (+11 %)	+61 245 722 (+26,7 %)	+84 064 622 (+40,7 %)
Telmisartan	+6 806 160 (+10,5 %)	+16 283 010 (+22,7 %)	+23 089 170 (+35,5 %)
Losartan	-11 538 824 (-16,7 %)	+14 261 872 (+24,8 %)	+2 723 048 (+3,9 %)
Olmésartan	-85 442 024 (-100 %)	-6 570 (-96,5 %)	-85 448 594 (-100 %)
Eprosartan	-809 592 (-19,6 %)	-1 660 960 (-50 %)	-2 470 552 (-59,8 %)

Pour le nombre de comprimés remboursés par l'assurance maladie des sartans en association on retrouve aussi des résultats globalement similaires.

Seule l'association valsartan et HCTZ décrivait une diminution de son nombre de boîtes entre 2016 et 2018 alors qu'en regardant le nombre de comprimés remboursés par l'assurance maladie ce chiffre augmentait de +2 861 646 (+1,6 %) comprimés. En nombre de comprimés la diminution de prescriptions de valsartan et amlodipine semblait moins importante : -79 800 comprimés (-0,1 %) entre 2018 et 2020. Cela s'explique par une diminution du nombre de boîtes en format de 30 comprimés vendues mais d'un plus grand nombre de boîtes sous forme de 90 comprimés (**Tableaux 8 et 9**)

Tableau 8 : Nombre de comprimés de sartans en association remboursés par l'assurance maladie entre 2016 et 2020

Sartans	2016	2018	2020
Valsartan/HCTZ	178 845 174	181 706 820	75 994 680
Valsartan/amlor	104 987 850	139 746 960	139 667 160
Valsartan/sacubitril		4 401 516	42 600 824
Irbésartan/HCTZ	195 633 322	228 667 200	287 933 310
Candésartan/HCTZ	105 181 408	109 669 080	128 299 470
Telmisartan/HCTZ	50 420 458	56 496 210	68 297 100
Telmisartan/amlor	10 473 870	17 677 380	26 731 170
Losartan/HCTZ	69 746 478	65 329 850	66 046 304
Olmésartan/HCTZ	58 235 850	5 760	120
Olmésartan/amlor	55 685 850	3 960	210

Tableau 9 : Différence de nombre de comprimés de sartans en association remboursés par l'assurance maladie entre 2016 et 2020 (et pourcentage)

Sartans	Entre 2016 et 2018	Entre 2018 et 2020	Entre 2016 et 2020
Valsartan/HCTZ	+2 861 646 (+1,6 %)	-105 712 140 (-58,2 %)	-102 850 494 (-57,5 %)
Valsartan/amlor	+34 759 110 (+33,1 %)	-79 800 (-0,1 %)	+34 679 310 (+33 %)
Valsartan/sacubitril	+4 401 516	+38 199 308 (+867,9)	+42 600 824
Irbésartan/HCTZ	33 033 878 (+16,9 %)	+59 266 110 (+25,9 %)	+92 299 988 (+47,2 %)
Candésartan/HCTZ	+4 487 672 (+4,3 %)	+18 630 390 (+17 %)	+23 118 062 (+22 %)
Telmisartan/HCTZ	+6 075 752 (+12,1 %)	+11 800 890 (+20,9 %)	+17 876 642 (+35,5 %)
Telmisartan/amlor	+7 203 510 (+68,8 %)	+9 053 790 (+51,2 %)	+16 257 300 (+155,2 %)
Losartan/HCTZ	-4 416 628 (-6,3 %)	+716 454 (+1,1 %)	-3 700 174 (-5,3 %)
Olmésartan/HCTZ	-58 230 090 (-100 %)	-5 640 (-97,9 %)	-58 235 730 (-100 %)
Olmésartan/amlor	-55 681 890 (-100 %)	-3 750 (-94,7 %)	-55 685 640 (-100 %)

Nous présentons en **Annexe 4** les figures correspondant à ces tableaux.

Evolution du nombre de boîtes d'IEC délivrées entre 2016 et 2020, seul ou en association

Nous avons aussi cherché si les prescriptions de sartans avaient pu être relayées par un IEC. Le nombre total de boîtes annuelles d'IEC et d'IEC en association remboursées par la sécurité a augmenté de 31 314 432 boîtes en 2016 à 31 410 695 boîtes en 2020, soit +0,31 % entre 2016 et 2020.

Les 86 000 boîtes d'IEC supplémentaires ne couvraient pas les 640 000 boîtes de sartans prescrits en moins entre 2016 et 2020 (**Tableaux 10 et 11**).

Tableau 10 : Nombre de boîtes d'IEC et Sartan remboursées par l'assurance maladie entre 2016 et 2020

Médicaments	2016	2018	2020
IEC et IEC associés	31 314 432	30 923 600	31 410 695
IEC	21 057 847	20 610 729	20 475 909
IEC et diurétique	6 028 257	5 691 238	5 478 544
IEC et inhibiteur calcique	4 228 328	4 550 086	5 204 121
IEC et béta bloquant		71 507	252 121
Sartans et sartans associés (sauf entresto)	35 107 218	33 450 290	34 464 666
sartans	18 329 213	18 086 353	18 554 289
sartans et diurétiques	13 235 096	12 272 939	12 073 317
sartans et inhibiteur calcique	3 542 909	3 090 998	2 950 720

Tableau 11 : Différence de nombres de boîtes d'IEC et sartan remboursées par l'assurance maladie entre 2016 et 2020

Médicaments	Entre 2016 et 2018	Entre 2018 et 2020	Entre 2016 et 2020
IEC et IEC associés	-390 832 (-1,2 %)	+487 095 (+1,6 %)	+96 263 (+0,31 %)
IEC	-447 078 (+2,12 %)	-134 860 (-0,7 %)	-581 938 (-2,8 %)
IEC et diurétique	-337 019 (-5,6 %)	-212 694 (-3,7 %)	-549 713 (-9,1 %)
IEC et inhibiteur calcique	+321 758 (+7,6 %)	+654 035 (+14,4 %)	+975 793 (+23,1 %)
IEC et béta bloquant	+71 507	+180 614 (+252,6 %)	+252 121
Sartans et sartans associés	-1 656 928 (-4,7 %)	+1 114 376 (+3,3 %)	-542 552 (-1,5 %)
sartans	-242 860 (-1,3 %)	+467 936 (+2,6 %)	+225 076 (+1,2 %)
sartans et diurétiques	-962 157 (-7,3 %)	-199 622 (-1,6 %)	-1 161 779 (-8,8 %)
sartans et inhibiteur calcique	-451 911 (-12,8 %)	-140 278 (-4,5 %)	-592 189 (-16,7 %)

Nous présentons en **Annexe 4** un graphique en lien avec ces tableaux.

Questionnaire auprès des MSU du Nord-Pas-Calais

Nous avons enfin adressé un questionnaire aux 331 MSU du Nord-Pas-de-Calais dont nous avons récupéré l'adresse mail. Nous avons obtenu 113 réponses (34 %). Concernant le questionnaire diffusé aux médecins généralistes, nous avons reçu 113 réponses. La moyenne d'âge de l'échantillon était de 48,4 ans, avec une installation en moyenne il y a 18 ans (**Tableau 12**).

La majorité des médecins interrogés se sont basés sur leurs habitudes de prescription dans le remplacement de l'olmésartan (61,9 %) et du valsartan (56,6 %). Les autres critères évoqués étaient : les revues scientifiques (Prescrire), décision partagée avec les paramédicaux, selon l'évolution de la consultation, le rapport bénéfice-risque ou l'absence de prescription d'olmésartan.

Tableau 12 : Caractéristiques des médecins généralistes ayant répondu au questionnaire.

Caractéristiques	
Sexe	
Femme	41 (36.3 %)
Homme	72 (63.7 %)
Mode d'exercice	
Seul(e)	19 (16.8 %)
Associations	43 (38,1 %)
Maison de santé pluridisciplinaire	51 (45.1 %)
MSU (Maître de stage universitaire)	
Non	16 (14,1 %)
Encadrant externe	34 (30,1 %)
Encadrant SN1	78 (69 %)
Encadrant SASPAS	71 (62,8 %)

Tableau 13 : Nombre de réponses au questionnaire par catégorie**Questions :****Critères pour le relais Olmésartan :**

Choix aléatoire	4 (3,5 %)
Choix basé sur AMM	19 (16,8 %)
Choix selon les habitudes de prescriptions	70 (61,9 %)
Choix basé sur le coût	4 (3,5 %)
Autres	16 (14,6 %)

Critères pour le relais valsartan :

Choix aléatoire	8 (7,1 %)
Choix basé sur AMM	23 (20,4 %)
Choix selon les habitudes de prescriptions	64 (56,6 %)
Choix basé sur le coût	4 (3,5 %)
Autres	14 (12,4 %)

Avez-vous relayé un ARA II par un IEC ? :

Toujours	7 (6,2 %)
En l'absence de contre indication	40 (35,4 %)
Parfois	41 (36,3 %)
Rarement	16 (14,2 %)
Jamais	9 (8 %)

Avez-vous utilisé d'autres molécules :

inhibiteurs calciques	6
Diurétiques	2
Béta-bloquants	2
Centraux	1

DISCUSSION

Résultats principaux

Suite aux retraits de lots de valsartan en 2018, on constate une diminution d'environ -61,8 % du nombre de boîtes de valsartan délivrées entre 2016 et 2020. Un autre sartan voit lui aussi ses prescriptions chuter à cette période, puisque l'olmésartan n'est pratiquement plus utilisé en 2020 : la HAS lui a en effet accordé un service médical rendu insuffisant, lié à une démonstration moins convaincante de son efficacité par rapport aux autres ARA II, et à un risque rare d'entéropathies graves, conduisant à son déremboursement le 2 janvier 2017 (27).

Afin de dissocier le report des prescriptions de valsartan et d'olmésartan nous nous sommes intéressés à l'année 2018. Entre 2016 à 2018 les chutes de prescriptions de sartan sont dominées par l'olmésartan (environ -1,66 million de boîtes soit pratiquement -100 % des prescriptions). Les prescriptions d'olmésartan semblent avoir été reportées vers l'irbesartan (+ 0,73 million de boîtes), le valsartan (+0,5 million de boîtes) et le candesartan (+0,26 million de boîtes), et peu vers des IEC puisque sur la période 2016-2018, les prescriptions d'IEC sont en diminution (-0,45 million de boîtes). Cela pourrait s'expliquer par la présence préexistante d'une contre indication ou d'une intolérance aux IEC, qui justifierait le choix initial d'un ARA II pour le médecin, alors que pour une raison de coût, les IEC sont recommandés en première intention. L'olmésartan en association (avec HCTZ ou amlodipine) a pu être redirigé vers le valsartan et amlodipine (+0,56 million de boîtes), l'irbésartan et HCTZ (+0,41 million de boîtes), ou vers un IEC et inhibiteur calcique (+0,32 million de boîtes).

Entre 2018 et 2020, c'est le valsartan qui représente la majorité des diminutions des prescriptions puisque celles-ci baissent de -3,07 millions de boîtes soit environ -65,9 % boîtes. Elles sont principalement réparties entre l'irbésartan (+2,13 millions de boîtes), le candesartan (+ 1,09 million de boîtes), et dans une moindre mesure le telmisartan (+ 0,29 million de boîtes). Le losartan, pourtant proche en termes d'AMM

avec le valsartan, n'enregistre qu'une hausse de +0,06 million de boîtes à cette période. Notre enquête auprès des MSU confirme que l'AMM n'était pas un choix prioritaire dans l'adaptation thérapeutique suite aux retraits de lots.

Les prescriptions de valsartan (qui a l'AMM dans l'HTA, l'insuffisance cardiaque, post IDM récent et protéinurie) ont probablement été réparties entre l'Irbésartan (AMM dans l'HTA et la protéinurie) et le candésartan (AMM dans l'HTA et l'insuffisance cardiaque) selon les antécédents du patient. Le choix ne semble pas non plus s'être reporté de façon majoritaire sur le telmisartan ou l'éprosartan, qui sont pourtant les seuls sartans qui ne disposent pas du noyau tétrazole, dont la contamination était à l'origine des retraits de lots.

Malgré la surveillance mise en place par l'EMA et la reprise progressive courant 2019 de produits à base de valsartan sûrs, la majorité des patients initialement sous valsartan n'ont pas repris leur prescription initiale : alors qu'en 2018 il était le 2^e sartans le plus prescrit (25,9 % des prescriptions de sartans), le valsartan ne représente plus que 8,3 % des prescriptions de sartans en 2020 (**Annexe 5**). Dans notre étude, l'arrêt brutal de commercialisation du valsartan a entraîné une chute des prescriptions sans retour en arrière, même après reprise de la commercialisation de celui-ci. Par contre, les médecins généralistes ne semblent pas s'être détournés de la prescription de sartans.

Finalement, il semblerait que suite au retrait définitif de l'olmésartan ou aux retraits temporaires du valsartan, les relais se soient globalement orientés vers les mêmes médicaments.

Comparaison à la littérature

Au niveau mondial, d'autres travaux ont cherché à montrer les conséquences des pénuries de valsartan sur les prescriptions d'antihypertenseur, suite à la contamination par la NDMA. Ainsi, une étude canadienne a retrouvé une diminution de 57,8 % de l'utilisation de valsartan lors des retraits de lots, dont 50 % qui n'avaient pas repris leur valsartan initial à la fin de l'étude. Les prescriptions semblaient s'être reportées majoritairement vers un autre sartan. La prescription d'IEC décrivait une diminution initiale qui n'était pas maintenue et les autres classes d'antihypertenseurs ne semblaient pas concernées par le retrait du valsartan (28).

Une étude allemande montre elle aussi une chute des prescriptions de - 64 % au moment du valsartan contaminé (juillet 2018), ce chiffre reste diminué de - 57 % fin 2019. L'utilisation des autres sartans avait augmenté, en grande majorité le candésartan (+73 %), les autres n'ayant qu'une augmentation modérée. Le candésartan était déjà le sartan le plus prescrit en Allemagne avant les retraits de valsartan. Les IEC, bêtabloquants ou inhibiteurs calciques ne voyaient pas leur prescription modifiée (29).

Ainsi, en comparant avec la littérature étrangère, on remarque que les médecins semblent avoir orienté les prescriptions vers le sartan le plus fréquemment prescrit avant la contamination des lots : l'irbesartan en France, le candésartan en Allemagne, le losartan aux Etats-Unis (30).

Les résultats de notre questionnaire sont en accord, puisque la majorité des médecins déclarent se baser sur leurs habitudes de prescription pour le relai des molécules, et que l'irbésartan est le sartan le plus prescrit en France. L'échantillon de médecin ayant répondu à notre questionnaire était proche de la population des médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais en termes d'âge (54,5 ans contre 58,4 ans dans notre étude) ; par contre nous avons un pourcentage de femmes moins élevé que dans la population (45 % contre 36 % dans notre échantillon) (31) et l'échantillon avait la particularité d'être constitué principalement de MSU.

Enfin, nous retrouvons une diminution des associations à base d'hydrochlorothiazide entre 2016 et 2020, évoluant de -549 713 boîtes (-9,11 %) pour les associations IEC et diurétiques et de -1 161 779 boîtes (-8,8 %) pour les associations sartans et diurétiques. Une autre annonce a été effectuée par l'ANSM en novembre 2018, associant l'hydrochlorothiazide à une majoration du risque de cancer de la peau non-mélanocytaire (33) : cette annonce a pu influencer une diminution des prescriptions des médicaments à base d'hydrochlorothiazide.

Forces et limites

La base de données Medic'AM a l'avantage de répertorier le nombre de boîtes fournies par les pharmacies de ville sur l'ensemble du territoire français, ce qui permet une estimation à grande échelle, des prescriptions des médecins généralistes français. Néanmoins, il est possible que certaines prescriptions aient pu être réalisées ou proposées par d'autres spécialistes (cardiologue, néphrologue, etc.), puis retirées en pharmacie de ville par le patient, donc comptabilisées dans la base de données. Cependant, les médecins généralistes sont les plus nombreux et, dans ce contexte de tension d'approvisionnement soudain, on peut imaginer que devant l'impossibilité de disposer de leur traitement habituel, les patients se soient majoritairement tournés vers leur médecin généraliste, généralement d'accès plus facile que d'autres spécialistes ; par ailleurs, il n'y a pas lieu de penser qu'il existerait un biais différentiel avec un recours différent en 2020 par rapport à 2016 ou 2018.

La principale limite de notre étude est que la base de données renseigne sur le nombre de boîtes remboursées et cela reste un reflet des consommations de médicaments. Afin de limiter les biais, nous avons tout de même pris en compte le nombre de comprimés par boîte, nous connaissions ainsi le nombre total de comprimés par sartan remboursé par l'assurance maladie. Cela permettait d'éviter un effet de sous-estimation ou de surestimation du nombre de boîtes lié à une prescription majoritaire en format à 28 comprimés ou au contraire de 90 comprimés.

On peut aussi imaginer qu'il y ait des posologies différentes en plusieurs fois par jour par exemple, ce qui augmenterait la consommation de boîtes pour un même patient (par exemple irbésartan 150 mg 2 fois par jour au lieu d'irbésartan 300 mg). Toutefois, il n'y a pas de raison d'imaginer un usage différent en 2016, 2018 ou 2020 concernant ce type de pratiques.

Nous n'avons pas de regard sur les antécédents des patients traités initialement par valsartan. Ainsi nous ne pouvons pas réellement savoir si les patients ayant bénéficié d'un relai par irbesartan étaient majoritairement des patients aux antécédents de protéinurie, ou si ceux ayant une insuffisance cardiaque ont été orientés vers le candésartan par exemple. Néanmoins, le questionnaire que nous avons diffusé aux médecins généralistes semble confirmer les résultats de la base de données de la sécurité sociale, puisque les médecins se sont majoritairement

basés sur leurs habitudes de prescriptions (l'irbesartan et le candésartan étaient déjà les sartans les plus prescrits (**Annexe 5**)).

L'arrivée récente sur le marché de l'ENTRESTO (valsartan et sacubitril), le rend difficile d'interprétation. Il a bénéficié d'une autorisation de commercialisation en 2015, et d'un accès dans les officines de ville en octobre 2018 (34). Cette introduction récente en ville ne nous permet pas un recul suffisant pour le comparer aux autres ARA II ou IEC. Il est possible que certains patients insuffisants cardiaques sous valsartan, aient changé pour l'ENTRESTO devant les ruptures de stock (celui-ci n'étant pas concerné par les rappels de lots). Néanmoins, devant son efficacité dans l'insuffisance cardiaque, la société européenne de cardiologie a publié dès 2016 des recommandations dans lesquelles l'ENTRESTO figure en 3e ligne, après échec de traitement par IEC ou ARA II en association avec antagoniste de l'aldostérone (35). L'hypothèse la plus probable semble tout de même que l'augmentation majeure de l'ENTRESTO soit le reflet de l'arrivée d'une nouvelle molécule permettant une adaptation thérapeutique chez des patients mal équilibrés avec un IEC ou un ARA II (valsartan ou autres), plutôt qu'un changement dans le cadre des ruptures de stock.

Afin de différencier les reports de l'olmésartan et du valsartan nous avons étudié l'année 2018, hors celle-ci est une année charnière pour le valsartan, car les premiers retraits de lots se sont effectués mi 2018 ; on peut donc supposer que dans une moindre mesure, les prescriptions ont pu commencer à se modifier dès la fin 2018. Nous aurions pu analyser les années intermédiaires 2017 et 2019, mais cela aurait alourdi notre travail que nous voulions sur une période plus longue de 2016 à 2020, afin d'étudier les relais persistants à moyen terme.

Nous avons choisi d'étudier en détail les différents sartans, en regardant à la fois la quantité prescrite en nombre de boîtes et en nombre de comprimés, et de regarder les prescriptions d'IEC en nombre de boîtes, ceux-ci ayant un mode d'action proche des ARA II. Nous n'avons pas étudié les autres classes d'anti hypertenseur (inhibiteurs calciques, centraux, bêta bloquants, diurétiques seuls), qui auraient pu nous donner des indications sur le recours à ces médicaments dans la population française, à la fois en lien avec le vieillissement de la population, la prévention cardiovasculaire et les premiers mois de pandémie à COVID-19 en 2020.

Perspectives

Il serait intéressant de regarder avec un recul plus important si le valsartan retrouve une place importante au sein des prescriptions d'ARAI ou, si ces événements entraînent une diminution durable des prescriptions. De même, une étude complémentaire pourrait analyser de façon plus fine la répartition des sartans selon les antécédents du patient ou d'expliquer les raisons d'un choix de substitution différent dans selon les pays.

Il serait aussi intéressant d'étudier l'impact des pénuries médicamenteuses sur le patient. On pourrait ainsi rechercher s'il existe un moins bon équilibre tensionnel ou une moins bonne observance thérapeutique à la suite de ces changements thérapeutiques, d'autant que les pénuries médicamenteuses semblent de plus en plus fréquentes, comme la pénurie d'urapidil milieu 2021 (36), ou les prévisions toutes récentes de tension d'approvisionnement en analogue de GLP1 (37) en sont des exemples. Ces médicaments utilisés dans le cadre de pathologies chroniques fréquentes permettent parfois un équilibre de la maladie, pouvant faire craindre des répercussions sur le patient lors de ruptures de stock.

CONCLUSION

En 2017 le déremboursement de l'olmésartan lié aux cas d'entéropathies induit, a entraîné une chute brutale des prescriptions d'olmésartan. Ce traitement paraît s'être réparti entre l'irbesartan de façon plus importante puis le valsartan et le candesartan.

Suite aux annonces de l'ANSM sur les retraits de lots liés à des valsartans contaminés par de la NDMA, le nombre de comprimés remboursés par la sécurité sociale a diminué d'environ -61,3 % entre 2016 et 2020. Malgré la reprise de la commercialisation de valsartan avec surveillance des procédés de fabrication, le valsartan est loin d'avoir retrouvé son taux initial de prescription (22,7 % des prescriptions d'ARAII en 2016), puisqu'il ne représente plus que 8,3 % des sartans vendus en 2020. On peut en déduire que ces événements ont influencé les médecins généralistes vers une diminution des prescriptions de valsartan.

Les prescriptions semblent s'être dirigées en majorité vers l'irbesartan, par habitude de prescription en France, comme confirmé dans une enquête réalisée auprès des MSU du Nord-Pas-de-Calais.

Les prescriptions globales de sartans n'ont pas diminué entre 2016 et 2020 (+1,2 % du nombre de boîtes). Dans ces deux cas — déremboursement de l'olmésartan et retrait de lots de valsartan — les IEC ne semblent pas avoir été la décision de remplacement des sartans non disponibles.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle PY, et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med.* 2 juin 2009;6(6):e1000084.
2. Weill A, Drouin J, Desplas D, Cuenot F, Dray-Spira R, Zureik M. Usage des médicaments de ville durant l'épidémie de la Covid-19 - point de situation jusqu'au 25 avril 2021. Rapport 6 [Internet]. 2021 mai [cité 20 juin 2021] p. 300. Disponible sur:
<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-rapport-6/>
3. Mouly S, Roustit M, Bagheri H, Perault-Pochat MC, Molimard M, Bordet R. The French Levothyrox® crisis: We did the best we could but.... *Thérapie.* juin 2019;74(3):431-5.
4. Romani S, Fresse A, Parassol-Girard N, Gerard A, Levraut M, Yamani S, et al. Spontaneous reporting of adverse drug reactions as an outlet for patient dismay? The case of Levothyrox® change of excipients. *Fundam Clin Pharmacol.* 6 janv 2022;
5. de Boissieu P, Kanagaratnam L, Abou Taam M, Roux MP, Dramé M, Trenque T. Notoriety bias in a database of spontaneous reports: the example of osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy in the French national pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* sept 2014;23(9):989-92.
6. Noord C van, Dieleman JP, Herpen G van, Verhamme K, Sturkenboom fessor D iriam CJM. Domperidone and Ventricular Arrhythmia or Sudden Cardiac Death. *Drug Saf.* 1 nov 2010;33(11):1003-14.
7. *Rev Prescrire* 2012 ; 32 (341) : 196-197. Dompéridone : des troubles du rythme ventriculaire et des morts subites (suite) [Internet]. [cité 23 déc 2012]. Disponible sur:
<http://www.prescrire.org/Fr/43978374CCE7DCD02FD712B80459A785/Download.aspx>
8. *Rev Prescrire* 2014 ; 34 (369) : 555. Dompéridone et morts subites en France (suite) [Internet]. [cité 3 mars 2015]. Disponible sur:
<http://www.prescrire.org/Fr/6F060DB8198A62DDA9B52BA8F335F6B7/ViewClipping.aspx>
9. Rochoy M, Auffret M, Béné J, Gautier S, Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance. [Antiemetics and cardiac effects potentially linked to prolongation of the QT interval: Case/non-case analysis in the national pharmacovigilance database]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* févr 2017;65(1):1-8.
10. Rochoy M, Potey C, Gautier S, Béné J. From domperidone to metopimazine: Anticipating the media impact of pharmacovigilance announcements. *Thérapie.* 23 oct 2020;S0040-5957(20)30188-8.
11. Bénard-Larivière A, Hucteau E, Debette S, Kirchgessner J, Bezin J, Pariente A. Risk of first ischaemic stroke and use of antidopaminergic antiemetics: nationwide case-time-control study. *BMJ.* 23 mars 2022;376:e066192.

12. Ruepp R, Frötschl R, Bream R, Filancia M, Girard T, Spinei A, et al. The EU Response to the Presence of Nitrosamine Impurities in Medicines. *Front Med.* 2021;8:782536.
13. Anderson LM, Souliotis VL, Chhabra SK, Moskal TJ, Harbaugh SD, Kyrtopoulos SA. N-nitrosodimethylamine-derived O(6)-methylguanine in DNA of monkey gastrointestinal and urogenital organs and enhancement by ethanol. *Int J Cancer.* 28 mars 1996;66(1):130-4.
14. EMA. Update on review of valsartan medicines following detection impurity in active substance: assessing potential impact patients is priority [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-review-valsartan-medicines-following-detection-impurity-active-substance-assessing-potential>
15. Gomm W, Röthlein C, Schüssel K, Brückner G, Schröder H, Heß S, et al. N-Nitrosodimethylamine-Contaminated Valsartan and the Risk of Cancer. *Dtsch Ärztebl Int.* mai 2021;118(21):357-62.
16. ANSM. Actualité - Rappel de certains médicaments à base de valsartan [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/rappel-de-certains-medicaments-a-base-de-valsartan>
17. ANSM. Information de sécurité - Spécialités Valsartan et Valsartan Hydrochlorothiazide [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/specialites-valsartan-et-valsartan-hydrochlorothiazide-9-laboratoires-concernes>
18. ANSM. Actualité - Nouveau rappel de médicaments à base de valsartan : Informations pour les patients et les professionnels de santé [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/nouveau-rappel-de-medicaments-a-base-de-valsartan-informations-pour-les-patients-et-les-professionnels-de-sante>
19. ANSM. Actualité - Rappel de lots de médicaments à base d'irbésartan [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/rappel-de-lots-de-medicaments-a-base-dirbesartan>
20. ANSM. Actualité - Rappel d'un lot de Losartan Accord 50 mg, comprimé pelliculé sécable (lot PW00369) [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/rappel-dun-lot-de-losartan-accord-50-mg-comprime-pellicule-secable-lot-pw00369>
21. ANSM. Sartans (valsartan, irbesartan) : information sur les rappels de lots. 2019. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/90976c89558a0ce8b91da802c1e776e7.pdf
22. ANSM. Valsartan - Quels sont les patients prioritaires dans un contexte d'intenses tensions d'approvisionnement ? Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/valsartan-quels-sont-les-patients-prioritaires-dans-un-contexte-dintenses-tensions-dapprovisionnement>
23. European Medicines Agency. EMA finalises opinion on presence of nitrosamines in medicines. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-finalises-opinion-presence-nitrosamines-medicines#:~:text=EMA's%20human%20medicines%20committee%20\(CHMP,do%20not%20exceed%20set%20limits.](https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-finalises-opinion-presence-nitrosamines-medicines#:~:text=EMA's%20human%20medicines%20committee%20(CHMP,do%20not%20exceed%20set%20limits.)

24. Dinh DT, Frauman AG, Johnston CI, Fabiani ME. Angiotensin receptors: distribution, signalling and function. *Clin Sci Lond Engl* 1979. mai 2001;100(5):481-92.
25. Haute autorité de santé. Traiter l'hypertension artérielle essentielle non compliquée - Comment choisir entre IEC et sartans ? [Internet] [cité 8 avr 2022]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/jcms/c_698407/fr/traiter-l-hypertension-arterielle-essentielle-non-compliquee-comment-choisir-entre-iec-et-sartans
26. Assurance Maladie. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Medic'AM - en 2020 (série labellisée) [Internet]. [cité 2 mai 2022]. Disponible sur:
<https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-classe-atc-medicam-2020>
27. Haute Autorité de Santé. Déremboursement des spécialités à base d'olmésartan dans le traitement de l'hypertension artérielle [Internet][cité 15 sept 2022]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2621700/fr/deremboursement-des-specialites-a-base-d-olmesartan-dans-le-traitement-de-l-hypertension-arterielle
28. Fenna J, Chu C, Hassan R, Gomes T, Tadrous M. Extent of a valsartan drug shortage and its effect on antihypertensive drug use in the Canadian population: a national cross-sectional study. *CMAJ Open*. déc 2021;9(4):E1128-33.
29. Rudolph UM, Enners S, Kieble M, Mahfoud F, Böhm M, Laufs U, et al. Impact of angiotensin receptor blocker product recalls on antihypertensive prescribing in Germany. *J Hum Hypertens*. oct 2021;35(10):903-11.
30. Desai RJ, Sarpatwari A, Gautam N, Lii J, Fischer MA, Gagne JJ. Changes in Utilization of Generic Angiotensin Receptor Blockers Following Product Recalls in the United States. *JAMA*. 7 janv 2020;323(1):87-9.
31. Cartographie Interactive de la Démographie Médicale - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur:
https://demographie.medecin.fr/#bbox=402267,7188616,572966,373066&c=indicateur&i=demo_gen_tot.gen&i2=demo_gen_tot.moy_act_tot&s=2021&s2=2021&view=map10
32. Humbert X, Rabiaza A, Schonbrodt L, Raginel T, Le Bas F. [Impact of stopping reimbursement of olmesartan for hypertensive patients in primary care]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. mai 2020;69(3):139-43.
33. ANSM. Actualité - Risque de cancers de la peau associés aux médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/actualites/risque-de-cancers-de-la-peau-associes-aux-medicaments-contenant-de-lhydrochlorothiazide>
34. Le Généraliste. Entresto®, désormais disponible dans les pharmacies de ville [Internet] [cité 10 oct 2022]. Disponible sur:
<https://www.legeneraliste.fr/actu-medecale/entrestor-desormais-disponible-dans-les-pharmacies-de-ville>
35. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 14 juill 2016;37(27):2129-200.

36. ANSM. Urapidil oral, rupture et tension d'approvisionnement. 2021. Disponible sur :
<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/01/20210930-rs-urapidil-courrier-cheplap-harm-stragen-pharmaciens-22-09-2021.pdf>
37. ANSM. Actualité - Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement : conduite à tenir pour la prescription des analogues de GLP1 [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-conduite-a-tenir-pour-la-prescription-des-analogues-de-glp1>

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des médicaments à base de sartan concernés par les rappels de lots, par l'ANSM.

Médicaments à base de sartan Médicaments concernés par les rappels de lots

Mise à jour du 29 mai 2019

LOSARTAN				
Laboratoire	Spécialité	Dosage	Forme	Numéro de lot
Accord	Losartan Accord	50 mg	comprimé pelliculé sécable	Lot PW00369
IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE				
Laboratoire	Spécialité	Dosage	Forme	Numéro de lot
Arrow Génériques	Irbesartan/hydrochlorothiazide Arrow Génériques	300mg/12.5mg	Comprimé pelliculé	Lot 059118 Lot 099218
		300mg/25mg		Lot 015518 Lot 058718
		150mg/12.5mg		Lot 058818 Lot 150118 Lot 058918
Cristers	Irbesartan Cristers	150mg	Comprimé pelliculé	Lot 170756 Lot 170757
		300mg	Comprimé pelliculé	Lot 170292 Lot 170293 Lot 170294
Mylan	Irbesartan Mylan	75mg	Comprimé pelliculé	Lot 8072093 Lot 8072074 Lot 8072142
Zydus	Irbesartan Zydus	75 mg	Comprimé pelliculé	Lot M606197 Lot M613390 Lot M608824
		150 mg		Lot M606201 Lot M612193
		300 mg		Lot M606204 Lot M704964 Lot M704966 Lot M612197
	Irbesartan/hydrochlorothiazide Zydus	150 mg/12,5 mg		Lot M607133 Lot M607134 Lot M607135
VALSARTAN				
Laboratoire	Spécialité	Dosage	Forme	Numéro de lot
Arrow Génériques	Valsartan Actavis			
	Valsartan Arrow Lab			
Plusieurs rappels ont eu lieu (juillet, août et décembre 2018). Tous les lots de l'ensemble des spécialités qui restaient disponibles à la date du 20/12/2018 ont fait l'objet d'un rappel				

	Valsartan/ Hydrochlorothiazide <i>Arrow Lab</i>				
Biogaran	Valsartan <i>Biogaran</i>	40mg	Comprimé pelliculé sécable	Tous les lots de ces spécialités disponibles à la date du 06/07/2018 ont fait l'objet d'un rappel	
		80mg			
		160mg			
Valsartan/ Hydrochlorothiazide <i>Biogaran</i>	80mg/12,5mg	Comprimé pelliculé			
	160mg/12,5mg				
	160mg/25mg				
Cristers	Valsartan <i>Cristers</i>	40mg	Comprimé pelliculé sécable	Tous les lots de ces spécialités disponibles à la date du 06/07/2018 ont fait l'objet d'un rappel	
		80mg			
		160mg			
Valsartan/ Hydrochlorothiazide <i>Cristers</i>		80mg/12,5mg	Comprimé pelliculé		
		160mg/12,5mg			
		160mg/25mg			
EG Labo <i>Seuls les lots mentionnés ici sont concernés</i>	Valsartan <i>EG</i>	40mg	Comprimé pelliculé sécable	64830, 72939, 72940	
		80mg		65182, 65183, 65184, 65185, 65186, 65187, 70790, 72498, 72499, 73001, 73002, 73003, 73004, 74421, 74422, 74423, 74524, 74525	
		160mg		70416, 73130, 73131, 74245, 81350	
	Valsartan/ Hydrochlorothiazide <i>EG</i>		80mg/12,5mg	Comprimé pelliculé	70341, 81153
			160mg/12,5mg		70410, 73420
			160mg/25mg		63977V, 63978, 73389, 74195, 74196, 81202
Evolupharm	Valsartan <i>Evolugen</i>	40 mg	Comprimé pelliculé sécable	Tous les lots de ces spécialités disponibles à la date du 06/07/2018 ont fait l'objet d'un rappel	
		80mg			
		160mg			
	Valsartan/ Hydrochlorothiazide <i>Evolugen</i>		80mg/12,5mg		Comprimé pelliculé
			160mg/12,5mg		
		160mg/25mg			
Mylan	Valsartan <i>Mylan Pharma</i>	40 mg	Comprimé pelliculé sécable	Tous les lots de ces spécialités disponibles à la date du 29/11/2018 ont fait l'objet d'un rappel	
		80 mg			
		160 mg			
	Valsartan/ Hydrochlorothiazide <i>Mylan Pharma</i>		80mg/12.5mg		Comprimé pelliculé
			160mg/12.5mg		
		160mg/25mg			
Ranbaxy	Valsartan/ Hydrochlorothiazide <i>Ranbaxy</i>	80mg/12,5mg	Comprimé pelliculé	Tous les lots de ces spécialités disponibles à la date du 06/07/2018 ont fait l'objet d'un rappel	
		160mg/12,5mg			
		160mg/25mg			
Sandoz	Valsartan <i>Sandoz</i>	40mg	Comprimé pelliculé sécable	Tous les lots de ces spécialités disponibles à la date du 06/07/2018 ont fait l'objet d'un rappel	
		80mg			
		160mg			
	Valsartan/ Hydrochlorothiazide		80mg/12,5mg		Comprimé pelliculé
160mg/12,5mg					

	<i>Sandoz</i>	160mg/25mg		
Teva <i>Seuls les lots mentionnés ici sont concernés</i>	Valsartan <i>Teva</i>	40mg	30 comprimés pelliculés sécables	Tous les lots de ces spécialités disponibles à la date du 29/11/2018 ont fait l'objet d'un rappel
			90 comprimés pelliculés sécables	
		80mg	30 comprimés pelliculés	0001651, 0001651A, 0002628, 0003109, 0003727, 0006160
			90 comprimés pelliculés	0001652, 0002628, 0003109, 0003727, 0006159, 0006160
		160mg	30 comprimés pelliculés	0001496, 0001498, 0001678, 0002638, 0003105
			90 comprimés pelliculés	0001495, 0001496, 0001676, 0002638, 0003105
	Valsartan/ Hydrochlorotiazide <i>Teva</i>	80mg/12,5mg	30 comprimés pelliculés	0001586, 0002626, 0003214, 0004745, 0006205, 0006206, 6P511064, 6P606334
			90 comprimés pelliculés	0001586, 0001587, 0002626, 0003214, 0004745, 0006205, 0006206, 6P511063, 6P511064, 6P601163, 6P606334
		160mg/12,5mg	30 comprimés pelliculés	0000427, 0001522, 0001523, 0002294, 0002297, 0004670, 0008982, 0008983, 2000000425, 6P511073, 6P607163
			90 comprimés pelliculés	0001521, 0001523, 0001840, 0002293, 0002297
		160mg/25mg	30 comprimés pelliculés	0000351, 0000352, 0000353, 0001612, 0001997, 0002312, 0003616, 0004700, 0009000, 6P511163, 6P606277, 6P606320
			90 comprimés pelliculés	0000353, 0001610, 0002312, 0002337, 0003616, 0004699, 6P511163, 6P606277, 6P606320, 6P606321
	Amlodipine/ Valsartan <i>Teva</i>	5mg/80mg	30 comprimés pelliculés	F78468, F78469, F79644, F79645, F80031
			90 comprimés pelliculés	F78465, F78466, F78467, F80028, F80030
		5mg/160mg	30 comprimés pelliculés	F78470, F78471, F78472, F78473, F78474, F78475, F80042, F82067
			90 comprimés pelliculés	F78476, F78477, F78478, F78479, F78480, F78481, F78482, F78483, F78484, F80044, F80045, F82068, F82069
		10mg/160mg	30 comprimés pelliculés	F78492, F78493, F78494, F78495, F80038, F80040, F80041, F81937, F81940, F81941

			90 comprimés pelliculés	F78485, F78486, F78487, F78488, F78489, F78490, F78491, F80034, F80036, F80037, F81928, F81930, F81931, F81932
Zentiva	Valsartan Zentiva	40mg	Comprimé pelliculé sécable	Tous les lots de ces spécialités disponibles à la date du 06/07/2018 ont fait l'objet d'un rappel
		80mg	Comprimé pelliculé sécable	
		160mg	Comprimé pelliculé	
	Valsartan/ Hydrochlorothiazide Zentiva	80mg/12,5mg	Comprimé pelliculé	
		160mg/12,5mg		
160mg/25mg				
Zydus	Valsartan Zydus France	40mg	Comprimé pelliculé sécable	Tous les lots de ces spécialités disponibles à la date du 06/07/2018 ont fait l'objet d'un rappel
		80mg		
		160mg		
	Valsartan/ Hydrochlorothiazide Zydus	80mg/12,5mg	Comprimé pelliculé	
160mg/12,5mg				
		160mg/25mg		

Annexe 2 : Liste des médicaments à base de sartan non concernés par les rappels de lots, par l'ANSM.

Médicaments à base de sartan

Médicaments non concernés par les rappels de lots

Mise à jour du 11 janvier 2019

IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE			
Seuls les lots mentionnés dans la liste des médicaments concernés sont impactés par le rappel de lots. Les médicaments à base d'irbésartan seul ne sont pas concernés par le rappel de lots.			
VALSARTAN			
Laboratoire	Spécialité	Dosage	Forme
Arrow génériques	Valsartan Arrow Lab	40mg	comprimé pelliculé sécable à l'exception des lots mentionnés dans la liste des médicaments concernés
		80mg	comprimé pelliculé à l'exception des lots mentionnés dans la liste des médicaments concernés
		160mg	comprimé pelliculé à l'exception des lots mentionnés dans la liste des médicaments concernés
EG Labo	Valsartan EG	40mg	comprimé pelliculé sécable
		80mg	comprimé pelliculé sécable
		160mg	comprimé pelliculé sécable à l'exception des lots mentionnés dans la liste des médicaments concernés
	Valsartan/Hydrochlorothiazide EG	80mg/12,5mg	
		160mg/12,5mg 160mg/25mg	
Ipsen pharma	Nisis	40mg	comprimé pelliculé sécable
		80mg	comprimé pelliculé
		160mg	
	Nisisco	80mg/12,5mg	
		160mg/12,5mg	
		160mg/25mg	
Novartis	Cotareg	80 mg/12,5mg	comprimé pelliculé
		160 mg/12,5mg	
		160 mg/25mg	
	Tareg	40mg	comprimé pelliculé sécable
		80mg	comprimé pelliculé
		160mg	comprimé pelliculé
		3mg/ml	Solution buvable
	Entresto	24mg/26mg	comprimé pelliculé
		49mg/51mg	
		97mg/103mg	
		5mg/80 mg	
		5 mg/160 mg	
		10mg/160 mg	
Exforge HCT	10mg/160mg/ 12,5mg	comprimé pelliculé	
	10mg/160mg/ 25 mg		

		5 mg/160mg/ 12,5mg	
		5mg/160mg/ 25mg	
Ranbaxy	Valsartan Ranbaxy	40mg	<i>comprimé pelliculé sécable</i>
		80mg	<i>comprimé pelliculé</i>
		160mg	<i>comprimé pelliculé</i>
Teva santé A l'exception des lots mentionnés dans la liste des médicaments concernés	Valsartan Teva	80mg	<i>comprimé pelliculé sécable</i>
		160mg	<i>comprimé pelliculé</i>
	Valsartan/ Hydrochlorothiazide Teva	80mg/12,5mg	
		160mg/12,5mg	
		160mg/25mg	
	Zydus	Valsartan Zydus	40mg
80mg			
160mg			

Annexe 3 : Questionnaire de l'enquête auprès des MSU

Partie A: Quelques questions sur vous	
A1.	Féminin <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/>
A2. Quel âge avez-vous ?	<input type="text"/>
A3. Quelle est votre année d'installation ?	<input type="text"/>
A4. Quel est votre mode d'exercice ?	Seul(e) <input type="checkbox"/> En association <input type="checkbox"/> Maison de santé pluridisciplinaire <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/>
	Autre <input type="text"/>
A5. Etes vous MSU (Maître de Stage des Universités) ?	Oui, j'accueille des externes <input type="checkbox"/> Oui, j'accueille des NI <input type="checkbox"/> Oui, j'accueille des SASPAS <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
A6. Remarque(s) libre(s)	<input type="text"/>

Partie B: A propos de vos prescriptions de sartans

B1. Quel critère avez-vous utilisé pour relayer l'olmésartan en 2017 (retrait pour entéropathies) ?

Choix aléatoire

Choix basé sur l'AMM

Choix basé sur le coût

Choix basé sur les habitudes de prescriptions

Autre

Autre

B2. Quel critère avez-vous utilisé pour relayer le valsartan en 2018 (retrait pour présence de NDMA) ?

choix aléatoire

choix basé sur l'AMM

choix basé sur le coût

choix basé sur les habitudes de prescriptions

Autre

Autre

B3. Dans ces situations, avez-vous relayé des ARA2 par des IEC ?

Toujours

En l'absence d'allergie connue à l'IEC

Parfois

Rarement

Jamais

B4. Dans ces situations, avez-vous relayé vers d'autre(s) molécule(s) ? (autre anti hypertenseur, préciser)

Merci beaucoup pour votre participation !

Si vous souhaitez accéder aux résultats de l'étude vous pouvez me contacter à l'adresse : noemie.deneuche.etu@univ-lille.fr

Annexe 4 : Figures complémentaires

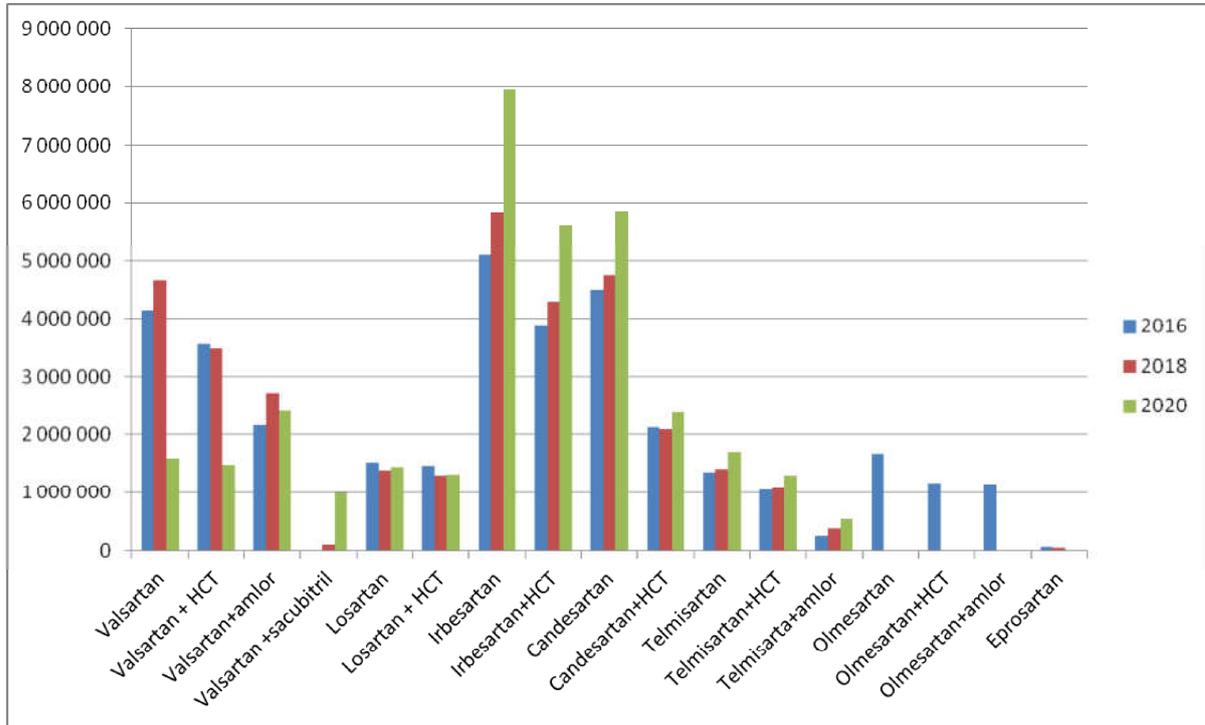


Figure A4.1 : Nombres de boîtes de sartans et associations remboursées par la sécurité sociale par année

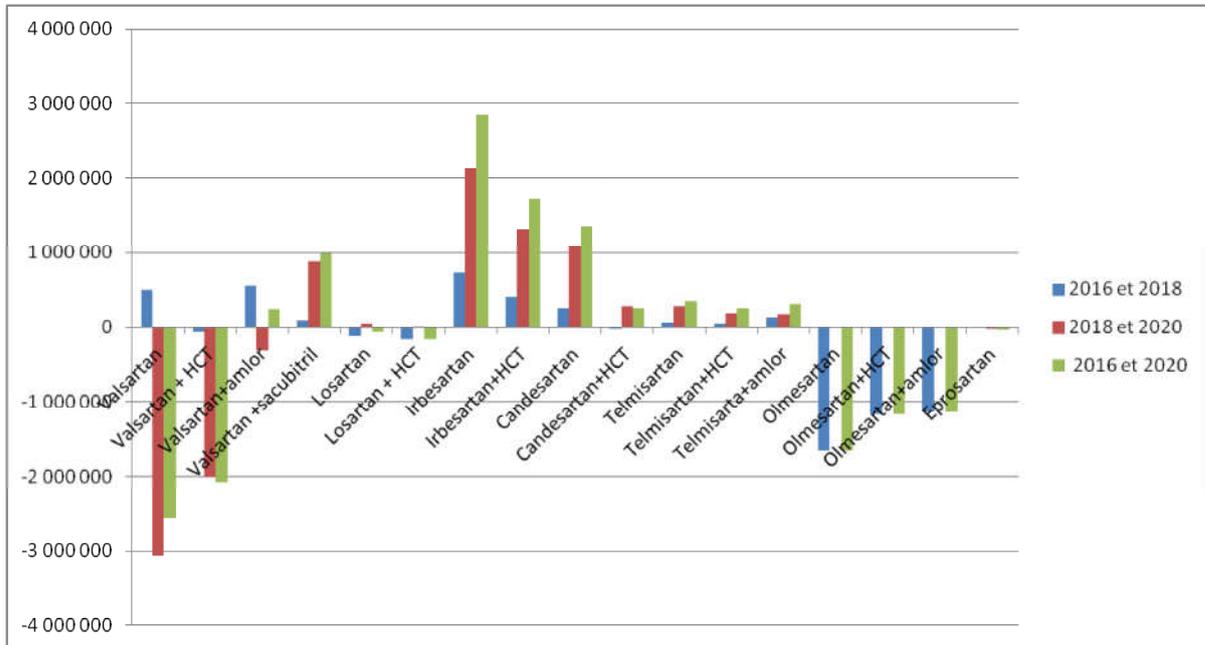


Figure A4.2 : Différence du nombre de boîtes de sartans et associations remboursées par l'assurance maladie entre 2016 et 2020.

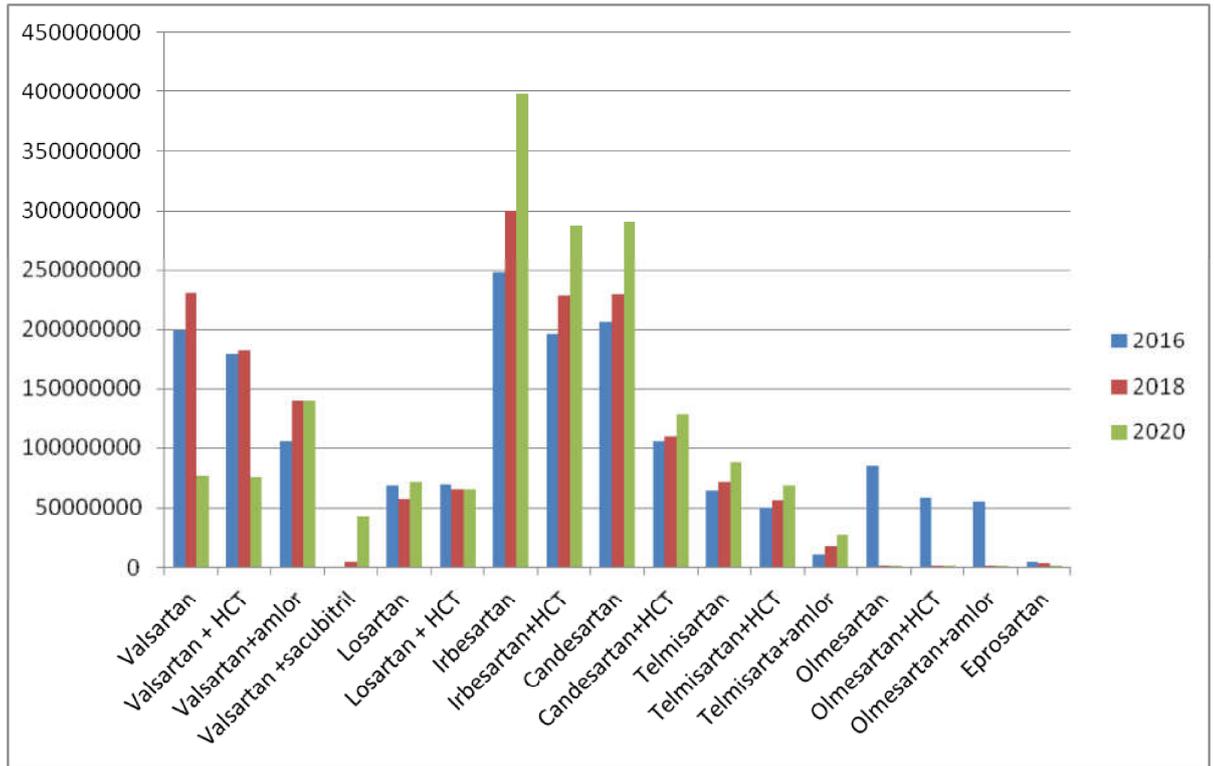


Figure A4.3 : Nombres de comprimés de sartans et associations remboursés par la sécurité sociale par année

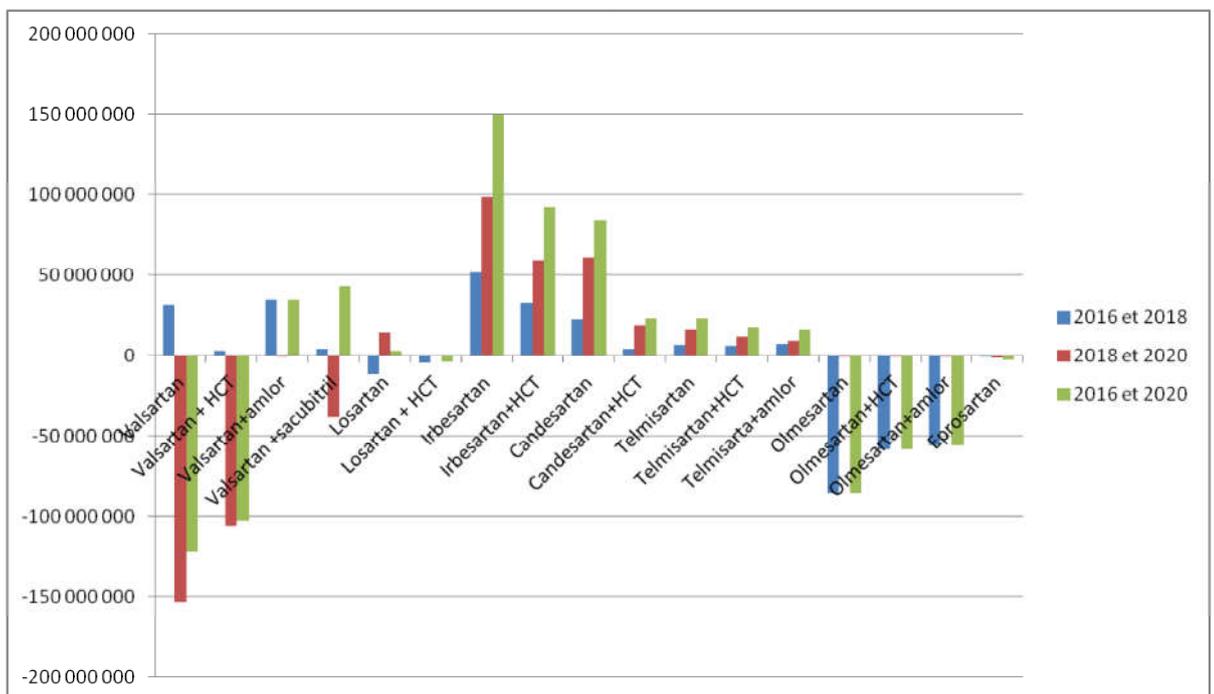


Figure A4.4 : Différence du nombre de comprimés de sartans et associations remboursées par l'assurance maladie entre 2016 et 2020.

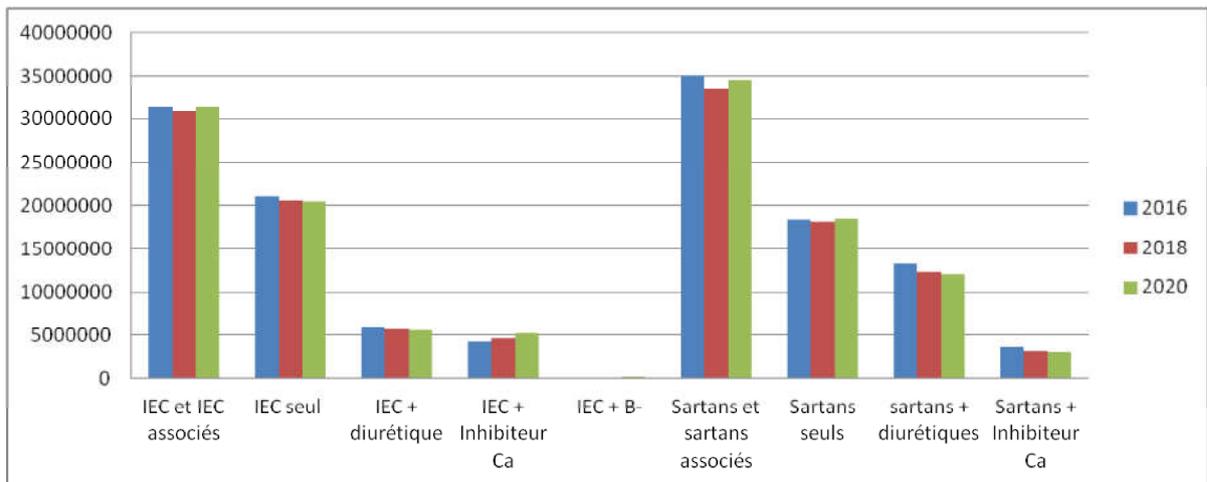
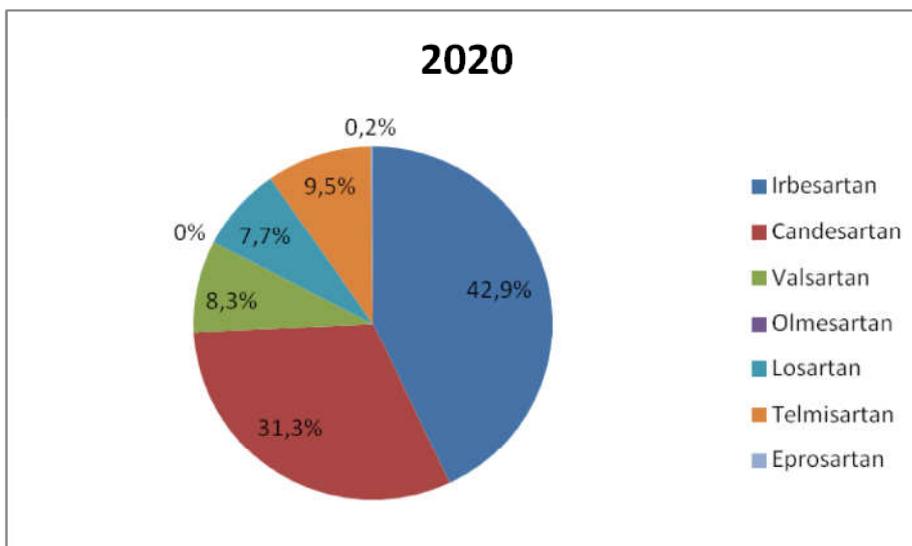
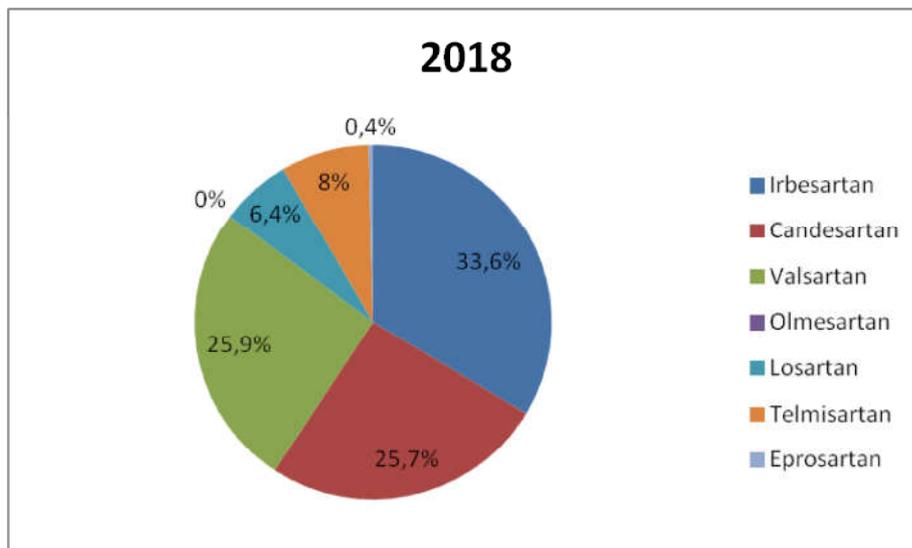
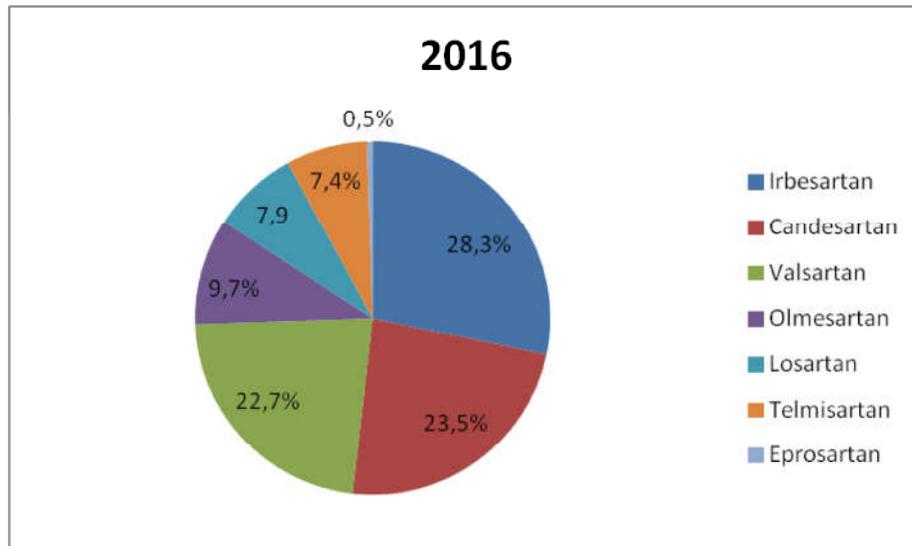


Figure A4.5 : Nombre de boîtes d'IEC et sartans remboursées par l'assurance maladie par année

Annexe 5 : Répartition des prescriptions de sartans en pourcentage (en fonction du nombre de comprimés remboursés).



AUTEUR : Nom : Deneuche Prénom : Noémie

Date de soutenance : Jeudi 24 novembre à 16h

Titre de la thèse : Evolution de la prescription des sartans suite aux retraits temporaires ou définitifs de commercialisation entre 2016 et 2020

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : angiotensin II type 1 receptor blockers; valsartan, nitrosamines; drug contamination; Hypertension / drug therapy; Prescription Drugs / supply & distribution

Introduction : En Juillet 2018, l'EMA annonçait le rappel de lots de valsartan contaminés par la NDMA, une substance potentiellement cancérigène. Les recherches se sont étendues aux autres sartans : 400 lots de valsartan (60 % du marché français), 27 lots d'irbésartan (moins de 5 %) et un lot de losartan ont ainsi été retirés du marché. Notre objectif était de décrire l'évolution des prescriptions des sartans suite à ces retraits de commercialisations.

Matériel et méthode : Etude épidémiologique descriptive entre le 1er janvier 2016 et le 31 décembre 2020 à partir de la base Médic'AM (base de l'Assurance Maladie dénombrement les boîtes vendues en pharmacie de ville). Nous avons étudié les prescriptions des 7 sartans (valsartan, losartan, irbésartan, candésartan, telmisartan, olmésartan et eprosartan), en association ou non, ainsi que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Pour compléter cette étude, nous avons interrogé 331 médecins généralistes maîtres de stage des universités (MSU) de Lille sur les critères qu'ils ont choisi pour adapter leurs prescriptions.

Résultats : Entre 2016 et 2020, le nombre de boîtes de sartans délivrés a augmenté de 542 552 unités (+1,5 %) et celui d'IEC de 96 263 unités (+ 0,3 %) ; pour les deux classes, le nombre de boîtes a diminué (respectivement -4,7 % et -1,2 %) entre 2016 et 2018 et augmenté de 2018 à 2020 (respectivement +3,3 % et +1,6 %). Le nombre de boîtes délivrées de valsartan est passé de 4 149 514 boîtes à 1 587 118 boîtes (- 62 %). Sur la même période, l'irbésartan, le candésartan et le telmisartan ont été davantage prescrits (respectivement +2 854 094, +1 350 618 et +351 287 boîtes), alors que le losartan et l'éprosartan ont été moins prescrits (respectivement -70 244 et -40 047 boîtes). Parmi les 113 MSU ayant répondu , les habitudes de prescriptions étaient le premier critère pour adapter le traitement.

Conclusion : Les évènements de 2018 ont conduit à une forte diminution de la prescription du valsartan, avec un relai vers l'irbésartan et le candésartan en priorité, et non vers des IEC.

Composition du Jury :

Président : **Monsieur le Professeur Christophe Berkhout**

Assesseure : **Madame le Professeur Sophie Gautier**

Directeur de thèse : **Monsieur le Docteur Michaël Rochoy**

Contact de l'auteur :