

## INFLUENCES “Observance” des traitements : pas si simple

● Plusieurs méta-analyses montrent que l'efficacité des programmes d'“aide à l'observance” est très limitée.

● Des études qualitatives montrent les limites de la pertinence du concept même d'“observance” d'un traitement.

● Des études montrent que de nombreux patients expérimentent les médicaments avec prudence, voire avec méfiance, ce qui relève a priori d'une attitude raisonnée.

● La priorité n'est pas de contraindre ou d'inciter les patients à poursuivre des traitements peu efficaces, peu pratiques ou mal tolérés, mais d'améliorer ces traitements ou d'en choisir de meilleurs.

● Une analyse des programmes d'observance acceptés aujourd'hui par l'Agence française du médicament (Afssaps) montre que ces programmes ne sont pas nécessaires aux patients, parce qu'ils concernent des médicaments à balance bénéfices-risques défavorable, ou insuffisamment évalués, ou pour lesquels il existe des médicaments de référence qui leur sont préférables.

● Les programmes d'aide à l'observance mis en place aujourd'hui par les firmes répondent à une logique purement commerciale. Leur lien évident avec la publicité grand public pour des médicaments de prescription doit les faire interdire en Europe et en France, conformément à la loi sur la publicité.

Face à des réactions hostiles quasi unanimes, le gouvernement français a renoncé en janvier 2007 à faire passer en force une légalisation en France des programmes d'“aide à l'observance” des firmes pharmaceutiques. Mais il a été annoncé que le Sénat déposera une nouvelle proposition à l'automne 2007.

La pertinence de la notion d'observance d'un traitement et l'efficacité des programmes d'aide à l'observance ont été peu discutées. Il n'existe pourtant guère de certitudes sur ces questions.

### Peu de preuves d'efficacité

Plusieurs méta-analyses d'études évaluant des interventions destinées à augmenter l'observance par les patients montrent de maigres résultats. Une méta-analyse de 4 études portant sur l'observance de traitements hypolipémiants a conclu en 2003 que, si des interventions comportementales ou un mélange d'interventions comportementales et éducatives augmentent l'observance, c'est dans de modestes proportions (1).

Une méta-analyse de 16 études portant sur l'observance de traitements antihypertenseurs a conclu, en 2004, qu'aucune méthode améliorant l'observance n'apparaît franchement meilleure que les autres, et que l'approche doit être adaptée à chaque patient (2).

Une méta-analyse de 21 études a montré en 2006 un effet positif, en termes de réduction de mortalité, d'une bonne observance d'un traitement à balance bénéfices-risques positive ; mais cet effet était exactement de la même ampleur qu'une bonne observance du traitement placebo (3). Cela accredit l'hypothèse que les patients ayant une bonne observance de leur traitement ont aussi en général un comportement plus sain (régime alimentaire, exercice, suivi médical, etc.), ce qui biaise d'autant l'interprétation des conséquences d'une bonne observance des traitements.

Cette méta-analyse a montré aussi par ailleurs qu'une bonne observance des traitements à balance bénéfices-risques défavorable se traduit par un surcroît de mortalité (3).

Avec un plus haut niveau de preuves, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (Acmts) a fait réaliser en 2006 une synthèse de toutes les méta-analyses Cochrane ayant porté sur l'observance (4). 60 méta-analyses ont été analysées, dont 11 portant sur des interventions directement sur les patients. En voici les conclusions.

**Hypertension.** « Il existe des preuves montrant qu'une simplification des posologies améliore l'observance, mais l'éducation du patient seule n'y parvient pas. Il n'y a pas de preuves suffisantes pour affirmer que la motivation des patients, les rappels et supports ou des interventions complexes améliorent l'observance des traitements antihypertenseurs » (4).

**Hyperlipidémie.** « Les preuves sont actuellement insuffisantes pour promouvoir des interventions telles qu'une simplification de posologie, une information, une éducation, des relances ou une motivation des patients, pour améliorer l'observance des traitements médicamenteux dans l'hyperlipidémie » (4).

**Diabète de type 2.** « Il n'y a pas assez de preuves pour promouvoir des interventions telles que des interventions d'infirmières, des aides à domicile et l'éducation du patient, pour améliorer l'observance du traitement du diabète de type 2. Il existe des preuves montrant qu'une diminution du nombre de prises peut améliorer l'observance et des preuves limitées que des interventions par les pharmaciens peuvent améliorer l'observance » (4).

Une analyse de 38 synthèses méthodiques portant sur des interventions destinées à augmenter l'observance, publiées entre 1990 et 2005, a relevé que 15 ne montraient pas d'amélioration de l'observance. L'analyse des 23 autres montre l'efficacité de simplifications de traitement (nombre de prises, etc.), et l'efficacité de certaines interventions comportementales, essentiellement chez les patients qui oublient de prendre leurs médicaments (5).

En somme, les programmes d'aide à l'observance ont une efficacité démontrée très limitée. Les auteurs de l'étude canadienne concluent que « l'observance des traitements est indéniablement un élément essentiel de l'utilisation des médicaments, mais ce n'est qu'un des éléments parmi ceux qui déterminent comment, quand et pourquoi les patients prennent ou non leurs médicaments » (4).

### Un concept inadapté ?

L'observance des traitements est très discutée aujourd'hui tant au niveau des mots utilisés (observance, adhésion, concordance, etc.) que de son contenu même (6).

**Prendre vraiment en compte les inconvénients des médicaments.** En 2005, des auteurs de plusieurs départements de sociologie médicale du Royaume-Uni ont analysé 37 études qualitatives du monde entier ayant décrit et analysé ce que pensaient les patients de leurs traitements médicamenteux (7). Cette synthèse révèle une très grande méfiance ►►

► des patients par rapport aux médicaments, principalement à cause des effets indésirables, et parfois à cause d'un risque de dépendance. Beaucoup de patients cherchent à prendre la plus petite quantité possible de médicaments, expérimentent des arrêts de traitement pour en observer l'impact sur leur santé ; ils cherchent à ce que la prise des médicaments ne gêne pas leur emploi du temps, ils évitent les prises de médicaments stigmatisants (antirétroviraux, psychotropes), etc. En somme, de nombreux patients cherchent à maîtriser les médicaments, et la notion d'observance paraît bien éloignée de la psychologie des patients (7).

Les auteurs concluent : « *que les patients ne sont pas prêts d'arrêter de résister aux médicaments. Les médecins devraient aider les patients dans leur expérimentation des médicaments en leur donnant les informations et le soutien nécessaires, et en prescrivant soigneusement. (...) L'effort doit moins porter sur une tentative de modifier le comportement des patients que sur le développement de médicaments plus sûrs* » (7). Et sur le développement de médicaments plus faciles à utiliser, comme l'ont montré plusieurs études (4,5).

### Ne pas soigner les patients malgré eux

Au total, il n'est pas aujourd'hui démontré que les programmes d'aide à l'observance soient en général efficaces et utiles en termes de soins. Les patients n'ont pas à être accusés d'irrationalité lorsqu'ils cherchent à se protéger des effets indésirables des médicaments. Les chiffres terribles de la iatrogénèse et les désastres de masse comme celui de Vioxx® (*rofécoxib*), ou d'autres plus récents, sont là pour appeler les professionnels de santé, les autorités de santé et les firmes pharmaceutiques à beaucoup de modestie et de prudence en matière de médicaments et d'observance.

Ce sont toujours les patients qui souffrent le plus des conséquences de médicaments mal développés, mal évalués, mal prescrits, mal conseillés.

En pratique, si l'on analyse les programmes d'observance acceptés jusqu'en mai 2007 par l'Agence française du médicament (Afsaps), on constate que ces programmes ne sont pas nécessaires aux patients, parce qu'ils concernent des médicaments à balance bénéfices-risques défavorable, ou insuffisamment évalués, ou pour lesquels il existe des médicaments qui sont de meilleurs choix pour les patients.

### Des programmes d'observance au service de qui ?

Selon les informations disponibles, l'Afsaps avait accepté, jusqu'en mai 2007, 7 programmes d'aide à l'observance de firmes pharmaceutiques.

**Xenical®** : il s'agit de l'*orlistat*, un inhibiteur des lipases gastro-intestinales, commercialisé dans le traitement de l'obésité. Sur le fond, son efficacité modeste (perte d'environ 3 kilos au bout d'un an) est contrebalancée par des effets indésirables très gênants : douleurs abdominales, gaz, selles impérieuses, flatulences, traces de graisse au niveau anal, etc. chez 20 à 30 % des patients (8,9). En pratique, l'administration du traitement (sous formes de gélules) ne pose aucun problème, mais les patients ont du mal à supporter les effets indésirables digestifs, pour un bénéfice aussi faible. Il y a surtout lieu de les aider à prendre d'autres mesures (notamment hygiéno-diététiques) pour parvenir à perdre du poids autrement et à se maintenir à un poids acceptable. Soignants et entourages sont là pour le faire.

On ne voit pas ce qui pourrait nécessiter l'intervention de la firme dans cette aide.

**Nisis® - Nisisco®** : il s'agit du *valsartan*, un des antagonistes de l'angiotensine II, associé à l'*hydrochlorothiazide*, un diurétique de base, dans Nisisco® (10,11). À noter que le *valsartan* est commercialisé en France sous deux noms commerciaux, Nisis® et Tareg®, et qu'un programme relatif à Tareg® a d'ores et déjà été refusé par l'Afsaps. Les deux ont pour indication officielle le traitement de l'hypertension artérielle et dans le post-infarctus (10,12).

Sur le fond, les sartans ne sont pas des antihypertenseurs de première ligne, mais ils peuvent être utiles chez certains patients. Le *valsartan* est arrivé sur le marché après le *losartan*, sans apporter d'avantage particulier, et le marché de l'hypertension est particulièrement encombré.

En pratique, l'administration des comprimés de *valsartan* ne pose absolument aucun problème spécifique. Les patients qui ne suivent pas régulièrement leur traitement antihypertenseur ont surtout besoin d'une réévaluation régulière de ce traitement, avec mesure de la pression artérielle dans de bonnes conditions, prise en compte de l'ensemble des facteurs de risque au-delà des seuls chiffres tensionnels élevés, et adaptation du traitement (choix de la substance appropriée, de la posologie) en fonction des résultats et des effets indésirables.

On ne voit pas ce qui pourrait nécessiter l'intervention d'une firme en particulier, s'agissant en l'occurrence d'une ré-évaluation comparative. D'une façon générale, avant de conclure sur l'inobservance en matière de traitement de l'hypertension, mieux vaut réexaminer si l'état des patients concernés justifie un traitement médicamenteux, et de quel type.

**Rebif®** : il s'agit de l'*interféron bêta-1a*, indiqué officiellement dans le traitement de la sclérose en plaques, et depuis peu dans la suspicion de scléroses en plaques (13,14). Sur le fond, si les interférons bêta représentent, faute de mieux, le traitement de référence de la sclérose en plaques récurrente, on ne sait pas, faute d'évaluation suffisante, s'ils peuvent apporter un bénéfice aux patients après une seule poussée, en prévention de poussées ultérieures. Les effets indésirables sont fréquents et potentiellement graves.

En pratique, Rebif® s'injecte par voie sous-cutanée trois fois par semaine. Rebif® est présenté depuis longtemps en seringues préremplies et les soignants ont l'habitude d'expliquer à leurs patients comment pratiquer l'injection tout à fait classique.

On ne voit pas ce qui pourrait aujourd'hui nécessiter l'intervention d'une firme dans la mise en œuvre de ce traitement.

D'une façon générale, les patients atteints de sclérose en plaques, auxquels on n'a pas de traitement de fond très satisfaisant à proposer, ont surtout besoin de soutien et d'une aide à l'organisation de leur vie matérielle, qui devient progressivement plus difficile (15).

En matière de traitement médicamenteux, ce qui est aujourd'hui le plus inquiétant, c'est l'administration très précoce, sur la base d'examen par résonance magnétique (IRM) dont les performances sont imparfaites, de médicaments aux effets indésirables importants et aux bénéfices incertains dans ces situations.

**Copaxone®** : il s'agit du *glatiramère*, officiellement indiqué dans la réduction de la fréquence des poussées dans certaines scléroses en plaques.

Sur le fond, les données d'évaluation clinique disponibles, y compris les plus récentes, confirment que ce médicament n'apporte aucun bénéfice tangible dans la progression de la maladie, ni sur le risque de rechute. Parmi ses nombreux effets indésirables, les réactions au site d'injection sont fréquentes (chez plus de 80 % des patients dans les essais) et parfois graves (16).

En pratique, ce médicament est à injecter par voie sous-cutanée et il est présenté

en seringues préremplies (17). Mais l'utilisation d'un médicament à balance bénéfices-risques négative comme le *glatiramère* expose les patients à des risques injustifiés.

Dans ces conditions, une intervention de la firme ou d'un autre acteur, pour maintenir les patients sous un tel traitement, n'est pas raisonnable.

**Zofenil°** : il s'agit du *zofénopril*, treizième inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) commercialisé en France comme antihypertenseur, et indiqué par ailleurs dans l'infarctus du myocarde (18).

Sur le fond, il n'a aucun avantage démontré sur les autres IEC déjà disponibles, et il a les mêmes effets indésirables connus, y compris des réactions allergiques graves (angioedèmes) qui justifient d'arrêter au plus tôt le traitement.

En pratique, il se présente sous forme de comprimés, dont la prise ne nécessite aucune connaissance particulière.

On ne voit pas ce qui pourrait justifier l'intervention de la firme pour accompagner les patients.

Sur l'observance en matière de traitements antihypertenseurs, les remarques faites à propos de Nisis° s'appliquent également ici.

**Forsteo°** : il s'agit du *tériparatide*, commercialisé dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique.

Sur le fond, il n'apporte pas d'avantage par rapport à l'*acide alendronique* (Fosamax° ou autre), qui est actuellement le traitement de référence. Moins bien évalué, l'effet du *tériparatide* n'est pas démontré sur les fractures de hanche, et parmi ses effets indésirables, les nausées sont fréquentes et un risque d'ostéosarcome n'est pas exclu (19).

En pratique, le *tériparatide* doit être injecté par voie sous-cutanée, quotidiennement, alors que l'*acide alendronique* est administré par voie orale, quotidiennement ou en prise hebdomadaire.

Dans ces conditions, un programme d'observance, conduit par la firme ou par un autre acteur, ne rendrait pas service aux patientes, en les maintenant sous un traitement plus contraignant et qui leur apporte moins de bénéfices qu'un autre traitement déjà disponible (20).

D'une façon générale, le marché de l'ostéoporose est large et donc très convoité, mais les mesures de prévention, quand elles sont nécessaires, doivent s'appuyer sur les moyens les plus appropriés.

**Avonex°** : il s'agit de l'*interféron bêta-1a*, comme Rebif°, officiellement indiqué chez les mêmes patients atteints de sclérose en

plaques, ou en cas de suspicion de sclérose en plaques (21,22).

Sur le fond, les remarques faites à propos de Rebif° s'appliquent également à Avonex°.

En pratique, les injections d'Avonex° se pratiquent non pas par voie sous-cutanée trois fois par semaine, mais par voie intramusculaire une fois par semaine, comme Rebif°. Le conditionnement comporte une seringue pré-remplie et une aiguille. La notice est explicite sur les conditions d'injection.

On ne voit pas ce qui justifierait aujourd'hui un programme d'accompagnement des patients, alors que les soignants ont l'habitude d'administrer ce médicament depuis longtemps.

### **Pourquoi tant de bruit autour des programmes d'aide à l'observance ?**

La notion d'observance n'a pas été inventée par les firmes pharmaceutiques, mais elles s'en sont saisies au cours des dernières années de manière grandissante et envahissante, jusqu'à proposer leurs propres programmes d'"aide à l'observance". De nombreux documents issus d'agences de marketing pharmaceutique permettent de découvrir la motivation réelle des firmes à proposer de tels programmes.

**Un « bon business ».** Les programmes d'aide à l'observance des firmes pharmaceutiques se sont d'abord développés aux États-Unis d'Amérique où la publicité grand public pour médicaments de prescription (DTCA) est autorisée. Des spécialistes en marketing ont fait remarquer aux firmes qu'elles perdaient plusieurs dizaines de milliards de dollars de ventes par an parce que des patients arrêtaient prématurément leur traitement (23). Ils ont également estimé que le rendement de la DTCA était réduit et devenait parfois insuffisant, par mauvaise fidélisation des clients ainsi conquis (24). Quelques citations sont tout à fait éclairantes à ce sujet.

« Établir la loyauté aux médicaments de prescription, naissance d'une nouvelle discipline. (...) La communication des firmes avec les patients répond à de nombreuses motivations, mais celle de les empêcher d'arrêter leur traitement est particulièrement forte, et il y a une conviction croissante que développer les relations avec le consommateur de médicament est du bon business » (23).

« Il est certainement dans le meilleur intérêt des firmes de développer une stratégie de pro-

grammes d'observance par les patients pour chaque médicament, et de l'intégrer dans le plan marketing » (24).

« Une stratégie efficace d'aide à l'observance par les patients peut s'appuyer sur un programme de DTCA pour l'amener à améliorer le taux de renouvellement des prescriptions. (...) Le but devrait être d'amener les patients à tenir la première année, après quoi ils resteraient sous médicament aussi longtemps que nécessaire. (...) Une fois qu'un programme d'aide à l'observance a été développé, les firmes pharmaceutiques devraient l'incorporer dans tous les matériaux de DTCA, sur leurs sites internet, et toutes les grilles d'évaluation de l'état de santé, les brochures patient, les vidéos patient, les modes d'emploi des médicaments et les documents de conseil patient destinés aux professionnels de santé » (25).

« Améliorer l'observance par les patients devient rapidement une priorité pour beaucoup de firmes pharmaceutiques, car l'observance des patients diminue. (...) Les firmes doivent concevoir un programme d'aide à l'observance dès les essais cliniques de façon à ce que, une fois le médicament autorisé, le programme d'observance fasse partie du pack de départ et que les messages d'observance soient intégrés à l'information patient officielle » (26).

« Provoquer un changement de comportement nécessite plus que de la publicité. Cela nécessite une interaction personnelle et répétée avec le patient. À part internet, les firmes pharmaceutiques sont malheureusement tenues à l'écart, les médecins, pharmaciens et assureurs ont un bien meilleur accès aux patients » (27).

**« Augmenter vos revenus et vos profits par une meilleure observance ».** Voici enfin quelques titres de sessions du congrès tenu en 2005 à Philadelphie sur le thème « *Observance du patient, adhésion et éducation* » : « *Pourquoi l'observance par les patients nécessite plus d'investissements ; Un nouveau business modèle pour les firmes pharmaceutiques : apprendre à augmenter vos revenus et vos profits par une meilleure observance par les patients ; Découvrez comment vous pouvez concevoir avec succès une campagne directe auprès des patients de publicité et de fidélisation* » (28) ; etc.

### **Non aux programmes d'observance des firmes pharmaceutiques**

Le plus grand service que l'on peut rendre aux patients n'est pas de les inciter ou de les contraindre à poursuivre des traitements peu efficaces, peu pratiques ou mal tolérés, mais d'améliorer ces traitements, ou d'en choisir de meilleurs. ▶▶

► Les programmes d'aide à l'observance des firmes ne répondent pas à une rationalité scientifique, et sont un non-sens en termes de conflits d'intérêts : comment imaginer qu'une firme, juge et partie, soit en mesure d'expliquer à un patient qu'il devrait mieux arrêter son traitement, ou en changer pour prendre un médicament d'une firme concurrente ?

Les programmes d'aide à l'observance mis en place aujourd'hui par les firmes répondent à une logique purement commerciale. Leur lien évident avec la DTCA doit les faire interdire en Europe et en France, conformément à la loi sur la publicité.

Le gouvernement français a renoncé en janvier 2007 à faire passer en force une légalisation en France des programmes d'aide à l'observance des firmes. La revue *Prescrire*, le Collectif Europe et Médicament et bien d'autres restent mobilisés et suivront avec attention la proposition sénatoriale à venir sur ces programmes à l'automne 2007.

©LRP

### Extraits de la recherche documentaire *Prescrire*.

- 1- Peterson AM et coll. "Meta-analysis of interventions to improve drug adherence in patients with hyperlipidemia" *Pharmacotherapy* 2003 ; **23** (1) : 80-87.  
 2- Takiya LN et coll. "Meta-analysis of interventions for medication adherence to antihypertensives" *Ann Pharmacother* 2004 ; **38** (10) : 1617-1624.

- 3- Simpson SH et coll. "A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality" *BMJ* 2006 ; **333** (7557) : 15-18.  
 4- Santesso N et coll. "Overview of Cochrane systematic reviews : interventions directed to consumers for evidence based prescribing and drug use" 2006. Site [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca) consulté le 11 juin 2007 : 27 pages.  
 5- van Dulmen S et coll. "Patient adherence to medical treatment : a review of reviews" *BMC Health Services Research* 2007 ; **7** : 55-67.  
 6- Heath I "A wolf in sheep's clothing : a critical look at the ethics of drug taking" *BMJ* 2003 ; **327** : 856-858.  
 7- Pound P et coll. "Resisting medicines : a synthesis of qualitative studies of medicine taking" *Soc Sci Med* 2005 ; **61** : 133-155.  
 8- *Prescrire* Rédaction "orlistat. Gare à la précipitation" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (194) : 243-247.  
 9- *Prescrire* Rédaction "orlistat-Xenical°. Tout au plus une petite aide aux mesures diététiques" *Rev Prescrire* 2004 ; **21** (222) : 740-743.  
 10- *Prescrire* Rédaction "valsartan. Un antihypertenseur de seconde intention sans "plus"" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (184) : 337-339.  
 11- *Prescrire* Rédaction "valsartan + hydrochlorothiazide. Une association sans avantage supplémentaire" *Rev Prescrire* 1999 ; **18** (186) : 491-493.  
 12- *Prescrire* Rédaction "valsartan-Tareg°, Nisis°. Post-infarctus récent : d'abord un IEC" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (277) : 733.  
 13- *Prescrire* Rédaction "interféron bêta-1a. Pas d'influence prouvée du mode de fabrication" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (200) : 723-725.  
 14- *Prescrire* Rédaction "Rebif° et sclérose en plaques précoce : pas de données probantes" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (283) : 348.  
 15- *Prescrire* Rédaction "Sclérose en plaques. Interféron bêta pour certaines formes graves" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (287) : 677-682.  
 16- *Prescrire* Rédaction "glatiramère-Copaxone°. Sclérose en plaques : pas d'utilité prouvée" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (244) : 725-728.

- 17- *Prescrire* Rédaction "glatiramère : en seringue préremplie" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (260) : 270.  
 18- *Prescrire* Rédaction "zofénonil-Zofenil°. Allonge inutilement la liste des IEC" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (237) : 171-173.  
 19- *Prescrire* Rédaction "tériparatide-Forsteo°. Ostéoporose : moins bien évalué que l'acide alendronique" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (253) : 565-569.  
 20- *Prescrire* Rédaction "Programme Forsteo° d'aide à l'observance : une panacée ?" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (281) : 236.  
 21- *Prescrire* Rédaction "interféron bêta-1a. Un effet à court terme sur l'évolution de la sclérose en plaques" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (184) : 323-325.  
 22- *Prescrire* Rédaction "interféron bêta-1a-Avonex°. Suspicion de sclérose en plaques débutante : trop d'incertitudes pour traiter" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (245) : 814.  
 23- Benzing L "In search of the Holy Grail ; the quest for brand loyalty in prescription marketing" Patient marketing group. Site [www.dtcperspectives.com](http://www.dtcperspectives.com) consulté le 4 juin 2007 : 5 pages.  
 24- "Direct-to-consumer advertising of Rx medicines falls short of potential in return of investment" Consumer health information corporation. Site [www.consumer-health.com](http://www.consumer-health.com) consulté le 4 juin 2007 : 2 pages.  
 25- Smith D "DTC's new job : boosting compliance" *Pharmaceutical Executive* 2003. Site [www.pharmexec.com](http://www.pharmexec.com) consulté le 4 juin 2007 : 4 pages.  
 26- Smith D "Direct to consumer want lifetime customers ?" *Pharmaceutical Executive* 2004. Site [www.pharmexec.com](http://www.pharmexec.com) consulté le 4 juin 2007 : 4 pages.  
 27- Wosinska M "Advertising to acquire or retain ?" 2003. Site [www.dtcperspectives.com](http://www.dtcperspectives.com) consulté le 4 juin 2007 : 4 pages.  
 28- "Patient compliance, adherence and education conference" 29-30 novembre 2005. Site [www.eyeforpharma.com](http://www.eyeforpharma.com) consulté le 4 juin 2007 : 7 pages.