



Médicament et santé publique

coordonné par

Joël Ankri

Médecin,

Université Paris V

Peut-on isoler le médicament de la pathologie qu'il est censé traiter ? Peut-on parler du médicament comme si celui-ci était unique ? Alors qu'il peut s'agir d'extraits de plante ou de produits de biotechnologie, alors qu'il peut servir à aider, soulager le patient, prévenir ou guérir la maladie. Peut-on regarder le médicament autrement qu'en pharmacologue ou qu'en thérapeute ? C'est-à-dire en dehors des aspects scientifiquement démontrés des effets biologiques et cliniques ? Peut-on faire du médicament un objet en soi sous le regard de la santé publique ? Ce dossier tente de situer le médicament au travers de trois dimensions classiques en santé publique.

L'organisation

S'il existe un système du médicament, celui-ci est un sous-élément du système de santé. Il peut même être considéré comme un analyseur de ce système tant il se trouve au centre d'une régulation technico-scientifico-administrativo-économique >p. 20. De la mise sur le marché >p. 23 à la publicité >p. 27, les auteurs nous montrent les différents arcanes de cette régulation. Une place particulière sera faite à l'automédication >p. 30 aux médicaments génériques >p. 26 et aux médicaments orphelins >p. 28.

Le risque/bénéfice

Le médicament est un facteur de risque pour la santé >p. 32. Ce risque peut se chiffrer et apparaître clair pour certaines populations >p. 41. Il est le plus souvent individuel mais il peut être aussi collectif et menacer un équilibre écologique >p. 38. La pharmacoépidémiologie est la science qui permet l'évaluation nécessaire du risque iatrogène et d'asseoir la décision en

pharmacovigilance >p. 33. Cette dernière s'est récemment restructurée au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Quant au bénéfice, est-il toujours individuel ? Ne voit-on pas les grandes études de prévention dans le domaine cardio-vasculaire nous montrer qu'il faut traiter des milliers de patients pour éviter l'événement pathologique à quelques-uns >p. 43. Où en sont les attentes des individus et de la société ?

La société, usagers et professionnels

Le médicament peut être aussi considéré comme un traceur social au travers des modes de consommation, et surtout du fait de sa position centrale dans l'interrelation entre les différents acteurs >p. 46. Se pose alors le problème de l'usage, du bon usage, de la rationalité ou irrationalité de cet usage >p. 55. Ces questions, du côté des professionnels, s'inscriront dans une logique de formation et d'information >p. 52, 65. Du côté des usagers elles pourront être décrites comme des phénomènes même de société >p. 59 ou prendre de nouvelles formes avec le rôle grandissant des associations de malades ou de familles de malades dans les décisions de développement des médicaments >p. 63. Finalement, la question que le lecteur est en droit de se poser et que nous n'avons pas voulu développer dans ce dossier, parce que très souvent traitée ailleurs, est celle de l'économie. Mais nous n'échapperons pas à la question, somme toute fondamentale, de savoir quelle marge de manœuvre la mondialisation de l'économie laisse à une politique de santé publique nationale en matière de médicament >p. 68, 71.



Un médicament est commercialisé après un long processus d'évaluation et de contrôle. Il doit répondre à des critères de qualité et de

Systeme du médicament

sécurité. Son prix, les conditions de sa prise en charge et les modalités de sa publicité sont définis selon des références précises.

Joël Ankri
Médecin,
Université Paris V

Le médicament est devenu un objet industriel dans un système de protection sociale donné au cours du ^{xx}e siècle et sa mise sur le marché doit répondre à des impératifs de qualité et de sécurité.

Mais ici, encore plus qu'en termes de santé en général, le modèle économique habituel : consommer c'est décider, payer et user, ne peut s'appliquer. En effet le consommateur de médicament ne décide pas vraiment, il fait délégation de sa rationalité de décision au prescripteur. De plus, il ne paie pas directement, c'est le rôle de l'assurance maladie, et même le ticket modérateur ne peut avoir l'effet classique d'un prix en économie. Enfin, contrairement à tout consommateur, il ne peut apprécier le rapport qualité/prix.

Par ailleurs, le médicament est un facteur de risque en termes de santé. Il nécessite un contrôle strict de sa fabrication, de ses effets thérapeutiques et de sa tolérance.

Pour asseoir une bonne régulation de cet objet industriel un peu particulier, s'est mis en place progressivement un système de contrôle et de sécurité. Sys-

tème qui s'est bâti sur les notions d'efficacité scientifiquement démontrée et sur la mise en place d'un système de surveillance de plus en plus rigoureux. Ce système a été le fruit de toute une politique de santé publique qui n'a pas été toujours indépendante des politiques industrielles mises en place par ailleurs. Enfin, devant le poids des dépenses de santé dans notre système de protection sociale, s'est créé un système de maîtrise médicalisée des dépenses au cours de la dernière décennie. Ce système s'applique bien entendu au médicament.

Comment ce système fonctionne-t-il ?

La première étape est celle qui conduit à l'autorisation de mise sur le marché (AMM). C'est l'étape scientifique par excellence puisque c'est elle qui vérifie, selon les canons admis si le médicament est bien fabriqué, a une tolérance acceptable et se différencie d'un placebo. Elle décide également si le médicament sera soumis à une prescription restreinte ou non c'est-à-dire qu'il sera réservé soit à un usage hospitalier soit à une pres-

Définitions

Un médicament

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques (article L 511 du Code de la santé publique).

Une substance

Tout principe actif de base d'un médicament qu'il soit d'origine humaine, végétale, animale ou chimique.

Un produit

Tout médicament contenant une ou plusieurs substances de base et vendu sous une même dénomination (quels que soient les associations, dosages, formes d'administration ou modèles divers sous lequel il est vendu) (Snip*).

cription de certains spécialistes pour éviter des dérapages de consommation tant en volume qu'en indications pour laquelle l'AMM a été octroyée.

La seconde étape est celle de la commission de transparence qui évalue l'amélioration du service médical rendu et l'utilité du médicament. Elle donne un avis sur le taux de remboursement. Il est à noter que les représentants de la sécurité sociale ne siègent que dans cette commission. Le comité économique du médicament fixe le prix en fonction de ces avis et des considérations économiques générales et conjoncturelles.

À ce stade, des actions peuvent être entreprises pour maîtriser la dépense pharmaceutique. Ce sont des actions techniques définissant les volumes et prix en fonction du caractère innovant des produits. Des accords-cadre ont été signés entre l'État et l'industrie pharmaceutique dans un objectif de bon usage du médicament. Il y fut préconisé en 1994, la limitation du volume des produits vendus en contrepartie d'un engagement de l'État d'accorder une plus grande liberté dans la fixation des prix. Mais la croissance régulière de la part relative du médicament dans les dépenses de l'assurance maladie a été telle qu'il a été décidé que les dépenses seraient désormais basées sur les seules considérations de santé publique. C'est ainsi que la politique gouvernementale a développé les médicaments génériques. Ces médicaments, copies de médicaments dont les brevets qui les protégeaient sont tombés dans le domaine public, peuvent alors être commercialisés par des laboratoires qui n'ont pas eu à faire les recherches et vendus 30 % moins cher. Ils doivent néanmoins faire l'objet d'une AMM mais leur dossier de demande est allégé.

Des orientations ont été par ailleurs données au comité économique du médicament :

- réduire la consommation des antidépresseurs et de certains antibiotiques de manière à infléchir durablement les tendances de consommation ;
- réévaluer les conditions de prise en charge ou d'admission au remboursement de certaines classes médicamenteuses ;
- fixation d'une réduction de 10 % des dépenses promotionnelles des laboratoires.

Cette politique sera approfondie par une approche par classe thérapeutique au travers des conventions passées avec chaque laboratoire.

Si ces mesures concernent en premier la médecine de ville, les hôpitaux, où l'évolution des dépenses est fortement liée à l'introduction des médicaments innovants, sont encouragés à un regroupement des achats, à une meilleure sélection des médicaments achetés, à une plus large diffusion des recommandations de bon usage et des coûts auprès des prescripteurs. Le rôle des comités du médicament au sein de chaque établissement de santé est renforcé.

Par ailleurs la régulation passe par la sécurité sanitaire. La pharmacovigilance est un élément clé du système. 186 enquêtes de pharmacovigilance et 11 suspensions de médicaments ont eu lieu en 1997 contre respectivement 99 et 2 en 1992. Des efforts d'évaluation ont été réalisés pour mesurer au mieux le risque iatrogène et envisager des mesures de prévention. Si le risque thérapeutique peut être imprévisible, après la quantification de l'iatrogénie, l'analyse de l'évitabilité constitue la seconde étape sans laquelle il ne peut y avoir d'action préventive pertinente.

Ces questions étant indissociables de la sécurité sanitaire et de l'observation du bon usage des médicaments, de nouvelles structures ont été mises en place comme l'Observatoire national des prescriptions et de la consommation des médicaments, le Comité national de sécurité sanitaire, l'Institut de veille sanitaire et de l'Agence de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps).

L'Observatoire national des médicaments créé en mai 1997 analyse les prescriptions d'un certain nombre de classes thérapeutiques et peut mettre en évidence des situations de surconsommation injustifiée. Ces travaux sont encore préliminaires mais auront un rôle de plus en plus important à jouer dans la régulation de la consommation médicamenteuse. D'autant que divers éléments supplémentaires devraient permettre une analyse plus fine des prescriptions, des ventes et des consommations comme le codage des médicaments vendus en officine, l'accès aux données dont disposent les industriels, l'amélioration du système d'information hospitalier ainsi que l'informatisation de la médecine de ville.

Une présentation

Chaque association, dosage, forme d'administration ou contenance différente d'un même produit (Snip*).

Le médicament familial

- Possède une AMM ;
- N'est pas inscrit sur la liste des substances vénéneuses (il est de prescription médicale non obligatoire) et n'est pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables ;
- Peut faire l'objet d'une communication auprès du public, sauf restriction majeure de santé publique (AFSGP**).

* Snip, Syndicat national de l'industrie pharmaceutique.

** AFSGP, Association française des producteurs de spécialités grand public



Enfin, le dernier volet de ce système de régulation passe directement par le prescripteur. Ce peut être une amélioration de l'information et l'accès à des outils d'aide au diagnostic et à la prescription. Il existe des fiches de transparence émanant de l'Afssaps qui présentent une synthèse des conditions d'utilisation des principales classes médicamenteuses en situant l'intérêt et la place respective des différents médicaments disponibles dans les situations pathologiques les plus couramment rencontrées. Les fiches d'information thérapeutique concernant les médicaments d'exception particulièrement coûteux rappellent aux médecins leurs indications et leurs conditions d'utilisation spécifique.

Une autre forme de régulation a été entreprise depuis quelques années par l'assurance maladie : la publication des règles de bonne pratique clinique et de références médicales opposables (RMO). Si ces mesures sont les premiers pas de l'intervention de l'assurance maladie dans les règles de prescriptions, ces RMO n'en restent pas moins un outil de maîtrise élaboré par les médecins selon des notions simples et consensuelles et sont une aide au prescripteur pour écarter l'inutile, le superflu et le dangereux des ordonnances. Ces recommandations sont rendues opposa-

bles dans le cadre conventionnel. Ce système de RMO a évolué dans le temps. Il a démarré entre 1990 et 1993 et les premières références n'ont pas été structurées comme l'ont été les suivantes. Les RMO ont été par la suite rédigées à partir des informations validées par l'Agence du médicament et l'Andem vérifiait la conformité aux références de bonnes pratiques cliniques. Le système actuel tend à demander à l'Anaes d'écrire elle-même les RMO, le choix étant fait dans le cadre de la négociation conventionnelle. Ces RMO ont sensibilisé le corps médical et on peut noter un certain impact positif. Une approche économique permet d'estimer l'économie réalisée grâce à la RMO antibiotique à 225 millions de francs. Cependant, quand on suit l'évolution des prescriptions, on peut observer des phénomènes de transfert vers d'autres classes thérapeutiques ou de substitution qui rendent plus équivoque le bénéfice médical escompté. Aussi, si cet outil a été conçu comme une pièce essentielle d'un dispositif de maîtrise de dépense, s'appuyant sur une logique médicale et sur une rationalisation des comportements des prescripteurs et des patients, il n'est qu'un élément du problème si l'objectif est l'amélioration de la qualité des soins.

Ainsi la régulation technico-scientifico-administrativo-

Petite histoire du médicament

Joël Ankri
Julie Pelicand

La découverte de nouveaux médicaments s'est longtemps limitée à l'observation empirique des effets produits par certaines substances naturelles sur le cours des maladies. C'est Paracelse au XVI^e siècle qui prônera la nécessité d'un médicament spécifique pour chaque maladie. Avec la décou-

verte du nouveau monde, les explorateurs rapporteront des grands principes actifs comme le quinquina, l'ipéca, le coca, le café etc. Grâce aux progrès de la chimie et de la physiologie le XIX^e siècle marque une étape nouvelle avec l'isolement des principes actifs : de l'opium, on isole la morphine puis la codéine, de l'ipécacuana

on extrait l'émétine, du quinquina, la quinine. La colchicine supprime la colchique et l'acide acétylsalicylique, l'écorce de saule. On dispose alors de la papavérine extrait du pavot, de la digitaline de la digitale et de l'ergotonine de l'ergot de seigle. L'aspirine sera synthétisée en 1897 par Hoffman. Apparaîtront au début du

XX^e siècle la novocaïne en 1901, les antisyphilitiques en 1906 et les antipaludéens de synthèse en 1927. Mais l'ère moderne débute avec la découverte en 1937 de l'action antibactérienne des sulfamides. 1943 est l'année de la découverte par Fleming de la pénicilline et 1947 de la streptomycine qui vainc

1803 La Morphine est isolée à partir de végétaux par Friedrich Wilhelm Adam Sattürner

1853 Aspirine : l'acide acétylsalicylique synthétisé à Strasbourg par Charles Frederich Gerhardt

1893 Aspirine commercialisée (les études ont été reprises par Félix Hoffmann)

1920 Ergotamine isolée par Arthur Stoll

1923 Prix Nobel de médecine pour Banding et Mc Léod pour l'Insuline

1928 Naissance du premier antibiotique (à l'état de réactif de laboratoire)

1935 Naissance du premier anti-infectieux

1936 Utilisation de l'Héparine standard non fractionnée

1941 Le premier antibiotique devient médicament : découverte de la Pénicilline

1946 Découverte de la Streptomycine (anti-tuberculeux)

1948 Découverte des Tétracyclines : Chlorotétracycline (Auréomycine)

1949 Découverte du Lithium

1950 Découverte des Neuroleptiques

1951 Première utilisation d'un anti-tuberculeux par voie orale (Isoniazide)

En bleu, les découvertes
En vert, les mises sur le marché

économique du médicament passe obligatoirement par la pièce centrale de l'évaluation scientifique et de la fixation des prix. Mais des mesures incitatives peuvent être prises en amont et des contrôles en aval. Son objectif prioritaire reste la maîtrise des dépenses de santé liées aux médicaments même si de gros efforts ont été faits pour améliorer la sécurité sanitaire et des efforts restent encore à faire pour améliorer la qualité des soins.

Mise sur le marché des médicaments

La qualité du produit fini est fonction des bonnes pratiques de fabrication, de l'efficacité et la sécurité de son effet dans l'organisme humain.

Une nécessité d'évaluation du médicament

La fabrication du médicament est strictement réglementée. Le Code de la santé publique réserve la fabrica-

tion, l'importation, l'exportation, la distribution en gros des médicaments et l'exploitation des spécialités pharmaceutiques à des établissements pharmaceutiques. Ceux-ci sont autorisés par l'autorité administrative en fonction de critères relatifs à la qualification de leurs dirigeants (notamment participation d'un pharmacien) et au respect des bonnes pratiques à chaque stade de la fabrication du produit.

La mise sur le marché est de plus, conditionnée par la démonstration rigoureuse et scientifiquement reconnue du rapport bénéfice/risque dans une indication thérapeutique donnée pour une population donnée.

Ainsi, après les nombreuses années qu'a nécessité la découverte de la molécule qui va devenir un médicament, après les tests pratiqués sur les animaux qui ont pu, entre autres, assurer avec le maximum de chance que le produit n'a pas de potentialité carcinogène ou tératogène, le médicament est administré à l'homme.

C'est à partir de là que vont se dérouler les différentes phases de l'évaluation clinique du médicament pour répondre chacune à des objectifs différents permettant de préciser les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du produit et surtout de démontrer son efficacité et sa bonne tolérance. La méthodologie

(momentanément) la tuberculose. On assiste alors à un emballement des découvertes :

- les antihistaminiques de synthèse en 1942,
- les anticoagulants coumariniques en 1947
- la cortisone en 1949
- l'isoniazide et les neuroleptiques en 1952
- les IMAO, la chlorothiazide et les

antidépresseurs imipraminiques en 1957. Ces découvertes sont souvent le fruit du hasard. À partir des années soixante, après la découverte de l'effet tératogène de la thalidomide (1957), les pharmacologues mettent au point des méthodes d'évaluation préclinique moléculaire à partir de méthode de

sélection qu'on appelle « screening ». Cette méthode va permettre d'élaborer de nouveaux médicaments à partir de modèles de médicaments existants. Durant les deux décennies qui suivent seules quelques classes ont enrichi les possibilités thérapeutiques comme les bêta-bloquants, les antihistaminiques H2.

Nous vivons aujourd'hui dans les années quatre-vingt-dix, celles des années du génie génétique, du génie cellulaire et de la thérapie génique. C'est ainsi qu'une bactérie fabriquant une insuline pure entraînant peu d'effets indésirables ou que le génie génétique permet de produire des anticorps monoclonaux ou que la

thérapie génique transfère directement l'ADN producteur du médicament protéique dans l'organisme malade. Les cellules deviennent des microfabriquants puis des microsystèmes de délivrance du médicament. Mais l'histoire ne s'arrêtera pas là...

1952 Découverte de la *Cortisone Purinethol* (anticancéreux anti-leucémique puissant)

1955 Découverte des *sulfamides hypoglycémisants* dans le traitement du diabète

1956 Pincus met en place *la première pilule à base de progestérone*

1957 Vaccination contre le virus grippal

1961 Découverte de *l'Ampicilline*

1964 Découverte de *l'Amoxicilline* et de la *Cabecicilline*

1966 Apparition en France de *la pilule œstroprogestative*

1967 Autorisation de mise sur le marché en France de *l'Avlocardyl*, 1^{er} bêta-bloquant apparu

1972 *L'Amoxicilline* est mise sur le marché

1974 Découverte du *Cefadroxil* (Oracefal®)

1980 Production du *premier interféron recombinant* (Interféron alpha-2a)

1985 *La Zidovudine* est identifiée comme médicament anti-viral (contre le virus HIV)

Clonage du gène de l'Erythropoïétine humaine

1988 *Mise sur le marché en France de l'Erythropoïétine* pour le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale

François Chast. *Histoire contemporaine des médicaments*. Paris : Éd de la découverte, coll. *Histoire des sciences*, 1995.
Jean-Claude Dousset. *Histoire des médicaments : des origines à nos jours*. Paris : Payot, coll. *Bibliothèque scientifique*, 1985



employée va être le plus souvent l'essai thérapeutique randomisé en double aveugle comparant la nouvelle molécule à un placebo ou à un produit de référence. Ces différentes phases vont s'étaler souvent sur plusieurs années.

L'ensemble des études réalisées pour atteindre les objectifs de ces différentes phases, qui parfois correspondent à plusieurs milliers de patients traités, va être déposé auprès d'une agence d'enregistrement qui va vérifier l'ensemble des critères pour pouvoir donner, au nom des pouvoirs publics, une autorisation de mise sur le marché du médicament (AMM).

Elle est subordonnée à la présentation d'un dossier dit d'AMM qui comprend notamment la composition qualitative et quantitative du produit, les indications, contre-indications et effets indésirables, la description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et le résultat des essais physico-chimiques, biologiques, pharmacologiques et toxicologiques et enfin cliniques.

L'autorisation est refusée lorsqu'il apparaît que la spécialité est nocive dans ses conditions normales d'emploi, que l'effet thérapeutique est absent ou insuffisamment justifié, que les procédés de contrôle ne sont pas de nature à garantir la qualité du produit.

Les structures qui sous-tendent cette évaluation

En France, ce rôle d'enregistrement a été dévolu à la direction de la Pharmacie et du Médicament alors direction du ministère de la Santé puis à l'Agence du médicament depuis 1993 et maintenant à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

L'Agence du médicament est un établissement qui a été investi d'un certain nombre de missions régaliennes en matière de médicaments. Elle exerce notamment les compétences médico-administratives relatives à l'ensemble de la chaîne du médicament. Elle instruit les dossiers relatifs aux recherches biomédicales concernant les produits pharmaceutiques, assure l'évaluation des dossiers de mise sur le marché des médicaments et délivre les autorisations de mise sur le marché. Elle est également compétente pour assurer le suivi du médicament après l'AMM et pour exercer les missions de pharmacovigilance.

Par ailleurs, par le biais de l'inspection, elle exerce le pouvoir de contrôle de l'État sur les industriels du médicament.

Ainsi la mission essentielle de l'Agence est la recherche de la sécurité sanitaire, sa vocation étant d'assurer la santé et la sécurité de la population.

Comment fonctionne l'AMM ?

Une expertise interne qui permet l'instruction des dossiers. Une expertise externe : le recours à des experts externes à l'administration répond au souci de faire bénéficier les pouvoirs publics des compétences les plus éminentes et permet par le dialogue avec les experts de l'administration d'affiner et de compléter l'information préalable à la décision (D. Tabuteau).

Le système français d'évaluation du médicament repose en effet sur la primauté accordée à l'expertise externe en particulier de la commission d'AMM. Celle-ci est composée d'une quarantaine de membres représentant la quasi-totalité des spécialités médicales. Ces experts se doivent d'être indépendants et sans conflits d'intérêts avec les industriels du médicament concerné.

Le dossier d'AMM est déposé par la firme pharmaceutique et est examiné par un groupe de travail pharmaceutique et un groupe de travail toxico-pharmacoclinique. Peut s'adjoindre le cas échéant le groupe de sécurité virale ou le groupe antibiotique, etc. Les décisions sont prises en séance plénière de la commission d'AMM. Ces décisions peuvent être favorables à l'autorisation de mise sur le marché, défavorables ou nécessiter un complément d'information au cours d'une mesure d'instruction. L'industriel est tenu de répondre à cette mesure d'instruction dans un délai fixé sous peine de ne jamais voir son produit autorisé. La commission rédige le résumé des caractéristiques du produit et peut décider des modes de dispensation ou de prescription plus ou moins restreints du médicament. Mais elle n'émet que des avis qui sont presque toujours suivis par l'autorité de santé. Le directeur général prend au nom de l'État les décisions qui relèvent de la compétence de l'Agence. Les autorisations sont accordées pour une période de cinq ans renouvelable.

La nouvelle agence : l'Afssaps

Depuis le début des années quatre-vingt-dix, s'est opérée une progressive prise de conscience de la nécessité d'une politique de sécurité sanitaire des biens de santé. Cette prise de conscience, consécutive à des situations de crise (affaire du sang contaminé, crises dans le monde des greffes...) a conduit à plusieurs réformes de l'administration sanitaire. Une réorganisation des procédures d'autorisation et de contrôle de certains produits thérapeutiques s'est opérée. C'est ainsi qu'ont été mises en place au début de ces années de nouvelles institutions : Agence française du sang, Agence du médicament, Établissement français des greffes. Ce choix institutionnel devait satisfaire plusieurs critères : autonomie, spécialité et suffisance de moyens financiers et humains. La création récente de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est d'une certaine façon l'aboutissement de cette politique.

La nouvelle agence, établissement public de l'État créé par la loi du 1^{er} juillet 1998 (n° 98-535, le décret d'application n° 99-142 fixe son organisation et son mode de fonctionnement) relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, se substitue à l'Agence du médicament avec des missions étendues à l'ensemble des produits de santé (médicaments, réactifs de laboratoire, dispositifs médicaux, produits sanguins, produits cosmétiques, produits thérapeutiques annexes utilisés pour la préservation et le traitement des cel-

lules, tissus, les produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire, certains produits diététiques spécialement destinés aux malades, les préparations magistrales et hospitalières) et des moyens renforcés.

L'Afssaps est compétente en matière d'évaluation et de police sanitaire pour tous les produits de santé et les produits cosmétiques. Elle exerce ses pouvoirs de police sur tous les produits de santé qu'ils soient soumis à autorisation ou non. Lorsqu'un produit présente ou est soupçonné de présenter dans les conditions normales d'emploi un danger pour la santé humaine, l'agence peut prendre des mesures de suspension, d'interdiction de toute activité portant sur ce produit, avec la possibilité de fixer des conditions particulières d'utilisation ou de restriction pour l'utilisation de ces produits.

La nouvelle agence est aussi en charge de l'évaluation et de la vigilance, ainsi que du contrôle en laboratoire et de l'inspection pour chaque type de produits. Elle développera aussi un rôle en matière d'évaluation médico-économique et de contrôle de la publicité. La mise en place d'une telle agence contrôlant l'ensemble des produits de santé est unique en Europe. Elle fait partie d'un dispositif plus général au sein de l'Union européenne.

L'enregistrement du médicament en Europe

Une réglementation s'est mise progressivement en place au niveau européen pour harmoniser les normes en matière de développement et d'autorisation de mise sur le marché des différents pays membres ainsi que pour la disparition progressive des divergences d'évaluation. Cette réglementation cherche également à promouvoir l'usage rationnel des médicaments dans un but de protection des usagers. Elle s'inscrit aussi dans un objectif de parvenir à un marché intérieur unique, sans entrave à la libre circulation des médicaments, mêlant des préoccupations industrielles et de santé publique.

La sécurité sanitaire du médicament à usage humain est aujourd'hui bien garantie, grâce à cette législation d'origine communautaire qui couvre toute la chaîne, de la fabrication à la distribution, au suivi des médicaments après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché et grâce à une institution qui est l'Agence européenne de Londres qui fonctionne depuis le 1^{er} mai 1995.

Grâce à la procédure de reconnaissance mutuelle (ou procédure d'enregistrement décentralisée), les autorisations accordées par l'Agence française sont valables pour l'ensemble de la communauté.

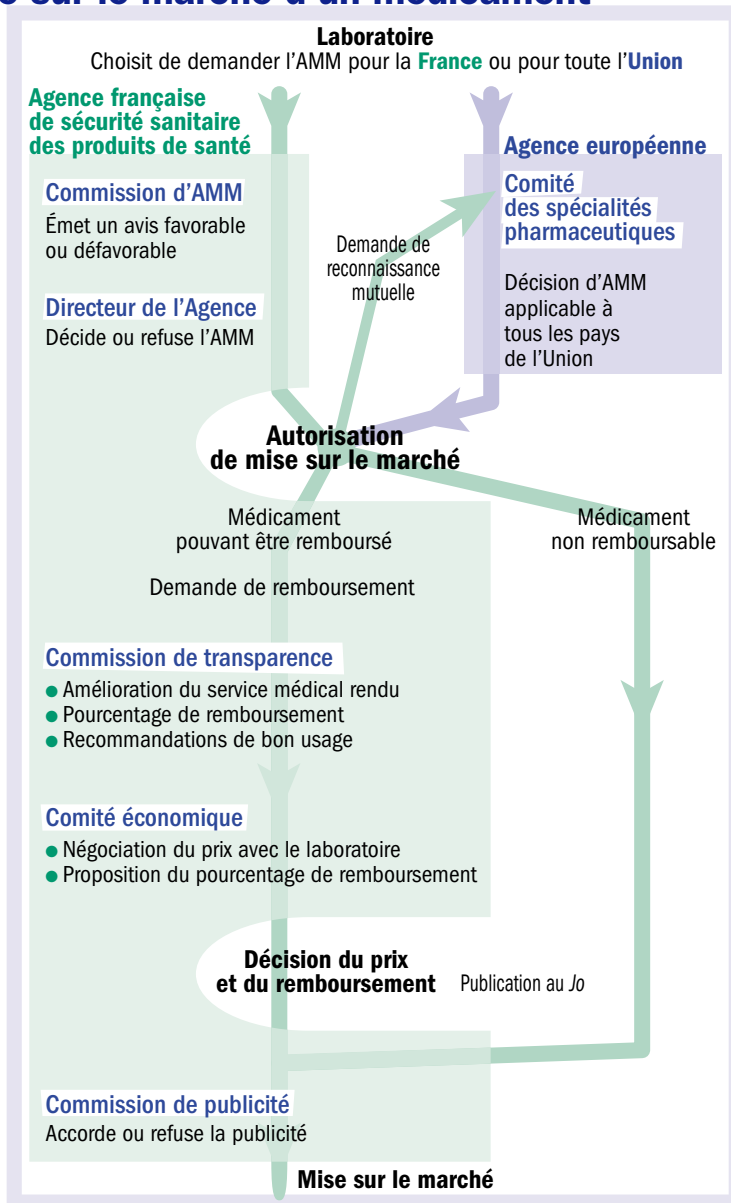
L'Agence européenne est compétente pour accorder des autorisations de mise sur le marché (procédure centralisée). Elle constitue le passage obligé pour l'enregistrement des médicaments les plus innovants. Son autorisation de mise sur le marché s'impose pour l'ensemble des pays de l'Union. Pour ce faire, il y a constitution et dépôt par l'industriel demandeur d'un dossier unique. Une seule évaluation scientifique sera réalisée et sera valable pour toute l'Union européenne,

deux pays étant désignés pour effectuer le rapport d'évaluation. Lors de la commercialisation, la même information sera publiée dans tous les pays de l'Union. Par contre, les États-membres restent souverains en matière de fixation des prix des médicaments et d'accès au remboursement.

L'Agence européenne assure également la coordination des systèmes nationaux de pharmacovigilance et arbitre, le cas échéant, entre différentes agences nationales des pays membres, des conflits qui mettent en jeu le système de reconnaissance mutuelle des autorisations nationales.

suite page 27

Mise sur le marché d'un médicament





Médicaments génériques

Une première définition du médicament générique a été donnée, en 1981, par la commission de la concurrence : « *On entend par médicament générique, toute copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par la chute du brevet dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection. Peuvent être considérés comme génériques aussi bien des médicaments vendus sous nom de marque ou appellation de fantaisie que des médicaments sous dénomination commune internationale du ou des principes actifs qu'ils renferment, dénomination qui doit être assortie d'une marque ou du nom du fabricant* ».

L'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996, relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soin a introduit, dans le Code de la santé publique (CSP), un article L 601-6 afin de favoriser l'essor de ce type de produits. La spécialité générique d'une spécialité de référence y est définie comme celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence peut être démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Les différentes formes pharmaceutiques à libération immédiate sont considérées comme une seule et même forme pharmaceutique.

Le décret n° 97-221 du 13 mars 1997 précise les notions de biodisponibilité et de bioéquivalence entrant dans la définition du médicament générique ainsi que les critères, notamment scientifiques, justifiant, le cas échéant, une exonération des études de biodisponibilité chez l'homme (article R 5143-9 du CSP).

Ce même décret introduit un nouvel article R 5143-8 selon lequel l'identification de ces spécialités génériques donne lieu à une décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, prise après que la commission d'AMM ait donné son avis. Les spécialités sont alors inscrites au répertoire des génériques. Celui-ci les présente, ainsi que leur spécialité de référence, par groupe générique et indi-

que leur dosage, leur forme pharmaceutique et, le cas échéant, les excipients à effet notoire (dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients) qu'elles contiennent. Les génériques sont regroupés par principe actif et par voie d'administration. Notons qu'une spécialité ne peut figurer au répertoire en tant que spécialité de référence qu'à une double condition : d'une part, bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché obtenue grâce à un dossier pharmaceutique, toxicologique et clinique complet, d'autre part être ou avoir été commercialisée en France. En outre, les médicaments essentiellement similaires qui bénéficiaient déjà d'une autorisation de mise sur le marché, obtenue dans certaines des conditions prévues à l'article R 5133 du CSP, moins de dix ans après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence originale, peuvent figurer dans le répertoire de l'Agence comme spécialité de référence : leur dossier pharmaceutique doit être identique à celui de la spécialité de référence originale et le titulaire de leur AMM doit mettre les autres parties du dossier en conformité avec celles du dossier d'AMM de la spécialité de référence originale. Le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques s'il peut démontrer que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité autorisée et que la personne responsable de la mise sur le marché de la spécialité originale a consenti qu'il soit fait recours en vue de l'examen de la demande à la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique figurant au dossier de la spécialité originale (article R 5133, c-1). La dénomination d'un médicament peut être soit un nom de fantaisie, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'un nom de marque ou du nom du fabricant. Le nom de fantaisie ne peut se confondre avec la dénomination commune. Pour être remboursé, un suffixe « Gé » doit figurer sur le conditionnement (étiquette, notice, publicité) de ces spécialités génériques.

La notion de droit de substitution

L'émergence du concept de médicament générique s'est accompagnée de l'octroi, au pharmacien d'officine, d'un droit de substitution qui trouve son origine dans la loi de financement de la sécurité sociale pour 1999 (loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998). L'article L 512-3 du CSP, qui en découle, réaffirme le principe de base selon lequel un pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf si l'on se trouve en situation d'urgence et que l'intérêt du patient le commande. Mais il tempère ce principe de façon immédiate puisqu'il ajoute que le pharmacien peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient. Le droit de substitution peut s'exercer, au sein d'un même groupe générique, entre la spécialité de référence et une spécialité générique ainsi qu'entre deux spécialités génériques. Lorsque le pharmacien d'officine délivre une spécialité figurant sur la liste des médicaments remboursables autre que celle qui a été prescrite, il doit s'assurer que la substitution ainsi réalisée n'entraîne pas, pour l'assurance maladie, de dépense supplémentaire supérieure à un certain montant ou pourcentage déterminé par arrêté. En cas d'inobservation de cette condition, le pharmacien doit reverser à l'organisme de prise en charge une somme correspondant à la dépense supplémentaire, somme qui ne peut être inférieure à un montant forfaitaire.

Le pharmacien qui fait application de son droit de substitution doit reporter sur l'ordonnance le nom du produit qu'il a délivré et doit, en outre, y apposer le timbre de son officine et la date de délivrance. Le prescripteur conserve la possibilité d'interdire toute substitution en portant sur l'ordonnance, de manière manuscrite, la mention expresse « Non substituable ». Cette mention doit figurer avant même la dénomination de la spécialité prescrite.

Dominique Bégué

Professeur de droit et d'économie pharmaceutique, Université Paris V

suite de la page 25

Une particularité de l'Agence européenne est qu'elle met à disposition (sur demande de toute personne intéressée) le rapport d'évaluation du médicament établi par le comité des spécialités pharmaceutiques, avec les motifs de son avis favorable à la délivrance et après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale (*Epar : European public assessment report*).

L'histoire nous enseigne que la législation progresse très souvent à la faveur des crises. Celles qui ont bouleversé le domaine de la santé durant ces deux dernières décennies ont permis de mettre en place un système de sécurité sanitaire agissant à trois niveaux, celui du contrôle des produits, celui de l'évaluation des actes thérapeutiques et celui de la veille sanitaire. Le médicament n'échappe pas à ce système.

La transparence

L'appréciation du rapport efficacité/tolérance d'un médicament pour l'obtention d'une AMM ne constitue qu'une étape dans le développement d'un médicament. Des études cliniques ultérieures doivent permettre une meilleure connaissance de son utilité pour le malade et pour la société.

Après l'AMM, le prix du médicament est fixé par un comité économique qui tient compte de l'avis technique de la Commission de transparence. Cette dernière évalue de façon comparative les différents médicaments et stratégies thérapeutiques et doit promouvoir le bon usage du médicament et éviter les dépenses injustifiées pour l'assurance maladie.

Elle remplit, en effet, quatre missions principales :

- donner son avis quant à l'inscription d'un produit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et ou aux collectivités ;
- fixer le taux de remboursement pour chacun des médicaments inscrits ;
- agir en faveur du bon usage du médicament et établir des recommandations à propos des conditionnements ;
- éviter les dépenses injustifiées pour l'assurance maladie.

La commission de transparence doit réaliser une évaluation rigoureuse des médicaments fondée sur :

- la quantification du progrès thérapeutique réalisé ;
- l'appréciation de l'intérêt thérapeutique ;
- l'évaluation des bénéfices thérapeutiques pour la collectivité en termes de santé publique.

C'est ainsi que la commission a retenu cinq niveaux d'amélioration du service médical rendu (ASMR) :

- les innovations majeures, à l'origine d'un progrès thérapeutique indiscutable ;
- l'amélioration significative du service médical rendu par rapport aux traitements existants ;

suite page 29

Commission de transparence

La Commission de transparence est composée de 14 membres :

- 5 membres de droit (directeur général de la Santé, directeur de la Sécurité sociale, directeur général de l'Afssaps, un représentant de l'ordre des pharmaciens et de l'ordre des médecins),
- 3 représentants des organismes nationaux d'assurance maladie,
- 5 personnalités qualifiées choisies en fonction de leur compétence médicale, méthodologique ou scientifique,
- 1 représentant du Syndicat national de l'industrie pharmaceutique.

Organisation

Le secrétariat de la Commission de transparence est assuré par la direction des études et de l'information pharmaco-économiques de l'Afssaps et a pour mission de coordonner l'expertise des dossiers d'ins-

cription et de réinscription des spécialités sur la liste des médicaments remboursables, la rédaction des avis, de conduire la réévaluation des classes et de rédiger les fiches de transparence.

Missions

- Donner un avis au ministre des Affaires sociales sur l'inscription d'une nouvelle spécialité sur la liste des médicaments remboursables et le taux de remboursement ainsi que sur la réinscription triennale.
- Évaluer le niveau d'amélioration du service médical rendu par une nouvelle spécialité en comparaison avec les spécialités disponibles.
- Vérifier l'adéquation des conditions réelles d'utilisation avec les recommandations établies par la commission lors de l'inscription initiale.

- Concevoir et rédiger les fiches de transparence, destinées à fournir au prescripteur des données médico-économiques comparatives.

- Conduire la réévaluation du service médical rendu pour les spécialités remboursables.

La Commission de transparence peut être saisie par le(s) ministre(s) de la Santé ou des Affaires sociales et le directeur général de l'Afssaps.

Publications de la commission de la transparence

L'ensemble des avis de la Commission des spécialités inscrites sur la liste des médicaments remboursables est publié au *Boss* après publication au *Journal officiel* de l'arrêté d'inscription. Les fiches de transparence sont actualisées et diffusées aux praticiens libéraux, publiées annuellement.

Corinne Blachiez
Chargée
de mission,
Afssaps



Médicaments orphelins

Les médicaments orphelins forment un ensemble très hétérogène, composé de deux sous-classes :

- la première correspond à des produits qui ont une réalité certaine car ils ont déjà été découverts. Leur potentiel thérapeutique, quoique inégal selon les pathologies auxquelles ils s'adressent, ne fait aucun doute. Mais leur existence n'est que virtuelle et leur développement, même s'il a été initié par l'organisme de recherche ou le laboratoire pharmaceutique qui les a conçus, a dû être arrêté, et ce, pour des raisons purement économiques. Les affections qu'ils ont vocation à traiter se caractérisent, en effet, par une faible prévalence ce qui dans un monde où le marché impose ses lois, obère fortement leur rentabilité. Pourtant, les pathologies dont ils relèvent sont plus souvent lourdes et invalidantes : maladie de Wilson, Gaucher, de Charcot... Les besoins sont immenses mais ne peuvent être satisfaits, eu égard à l'énorme décalage qui se manifeste entre les sommes à allouer à la recherche ou au développement de ce type de produits et les maigres profits qu'ils sont susceptibles de générer en retour.
- la seconde est constituée par des médicaments actifs sur des maladies tropicales ou parasitaires très répandues. Ils touchent donc une très large population. Mais, détail non négligeable, les malades qui en souffrent, sont presque exclusivement des ressortissants de pays pauvres ou en voie de développement. Réputés peu solvables, ils n'intéressent que médiocrement les industriels de la santé. L'on se trouve, dans les deux cas, devant une situation intolérable qui peut être résumée par le constat suivant, assez dramatique : puisqu'on n'attend aucun profit en retour, il n'y a ni recherche ni développement possible.

Aux États-Unis

La mobilisation de groupes de pression très actifs et influents, comme, par exemple, la *National organisation for rare disorders* (Nord) a porté ses fruits. Un texte de loi, l'*Orphan Drug Act* a été voté, le 4 janvier 1983.

Les médicaments orphelins y sont définis comme des médicaments destinés au traitement de maladies touchant moins d'un américain sur 1 000. Des dérogations sont pourtant envisageables pour une prévalence supérieure s'il semble qu'il n'y a aucun espoir de retour sur investissement.

Ce texte accorde également un certain nombre d'avantages aux éventuels sponsors intéressés par ces médicaments. En particulier, ils peuvent revendiquer, pour le médicament en question, un statut d'Orphan Drug, dans une indication donnée, ce qui leur permet de bénéficier :

- d'un crédit d'impôts de 50 % sur le coût des essais cliniques réalisés aux États-Unis et éventuellement d'un financement pour leur prise en charge.
- d'une exclusivité commerciale de 7 ans, à compter de la mise sur le marché si, toutefois, le produit n'est pas brevetable,
- d'une procédure plus rapide d'inscription à la Food and drug administration (FDA), qui fournit également une assistance technique par le biais de recommandations écrites qui facilitent l'enregistrement.

L'*Orphan drug act*, par la suite, fait l'objet de plusieurs amendements visant, en particulier, à empêcher que certains laboratoires ne tirent un avantage abusif de l'exclusivité commerciale qui leur était octroyée (*public law L 99-91*).

Cette loi a connu un succès certain et a permis l'accès des malades à des molécules de grand intérêt telles que l'érythropoïétine et le ganciclovir, ou la méflaquine...

Au Japon

S'inspirant de l'exemple américain, le Japon, à son tour, en 1993, adoptait une législation similaire, prévoyant, entre autre, un examen accéléré du dossier d'enregistrement, une période d'exclusivité commerciale de 10 ans et des mesures de soutien aux sponsors éventuels. La condition préalable pour qu'un médicament puisse bénéficier du statut de médicament orphelin est qu'il traite une maladie affectant moins de 50 000 personnes dans le pays.

En Europe

Une directive 91/507/CEE permet que, dans certains cas exceptionnels, le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché puisse ne pas devoir fournir la totalité des informations requises dans un dossier d'enregistrement :

« lorsque pour certaines actions thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir les renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité dans

les conditions normales d'emploi parce que : les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut être raisonnablement tenu de fournir les renseignements complets ou l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets ou des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements, L'AMM peut être délivré avec les réserves suivantes :

- le demandeur doit mener à son terme un programme d'essai défini dans le délai fixé par l'autorité compétente dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice/risque,
- le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration ne peut être autorisée que sous contrôle médical strict éventuellement en milieu hospitalier, et pour un médicament radiopharmaceutique, par une personne autorisée,
- la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question. »

On voit bien que cette directive esquisse la notion de médicament orphelin. Elle ne saurait cependant prétendre à donner une définition ou un statut à ces produits. La France a intégré les dispositions communautaires dans sa législation interne, notamment dans les articles L 601 et L 602 du Code de la santé publique (autorisation temporaire d'utilisation). Pour remédier au vide juridique européen, il semble que l'on s'oriente dorénavant, vers la voie du règlement, *a priori* plus rapide que la directive. Les critères qui ont été retenus, semble-t-il, pour désigner un médicament orphelin ne brillent pas par leur souplesse. Sauf si la maladie touche moins de 50 000 personnes dans l'Union européenne, il faudra que deux conditions soient remplies simultanément : rareté de la maladie et absence de rentabilité du médicament. L'exclusivité commerciale serait de 6 ans. Enfin, les produits bénéficiant déjà du statut de médicament orphelin aux États-Unis ou au Japon ne pourraient en bénéficier en Europe, ce qui témoigne d'une certaine méfiance quant au comportement des industriels.

Dominique Bégué

Professeur de droit et d'économie pharmaceutique, Université Paris V

suite de la page 27

- l'amélioration modeste ;
- l'amélioration mineure en termes d'observance ou d'avantages potentiels (pertinence du dosage, forme galénique adaptée, etc) ;

● l'absence d'amélioration mais avec un avis favorable donné par la commission parce que la prescription de ce médicament va permettre une diminution des coûts pour l'assurance maladie ou avec un avis défavorable dans le cas contraire.

L'intérêt thérapeutique est fonction de la nature de l'affection et du niveau d'efficacité du médicament. À partir de là, la commission pourra donner son avis sur le taux de remboursement qui sera :

- de 100 % pour les affections graves et invalidantes et pour certains médicaments (anticancéreux...)
- 70 % pour les médicaments d'efficacité reconnue s'adressant à des pathologies graves ;
- 40 % pour les médicaments ayant une certaine utilité dans le traitement symptomatique d'affections sans caractère de gravité.

Les médicaments innovants sont parfois uniquement réservés aux collectivités et nécessitent la mise en place de circuits particuliers de distribution avec contrôle et régulation de la prescription. Ces mesures permettent d'évaluer les avantages thérapeutiques réels du nouveau médicament dans le cadre strict des indications de l'AMM. Lorsque ces médicaments ne sont pas réservés aux hôpitaux, des mécanismes de régulation sont mis en place par l'assurance maladie (entente préalable...).

Pour les médicaments de moindre intérêt thérapeutique, des mécanismes régulateurs économiques sont mis en place comme le contrôle des prix et des quantités, l'enveloppe globale ou la dissociation du prix de vente et de remboursement.

Enfin, pour prendre en compte les avantages pour la collectivité, il est nécessaire de réaliser des études économiques afin de mieux préciser les rapports coût/efficacité et coût/utilité des médicaments et des stratégies thérapeutiques. Ces études d'évaluation économique sont difficiles et posent le problème des choix méthodologiques et des instruments d'évaluation ainsi que celui de la monétarisation des avantages. Il faudrait là encore pouvoir disposer de plus d'études épidémiologiques et d'études réalisées sur les populations les plus proches de celles qui doivent recevoir le traitement avec des critères les plus pragmatiques possibles.

Ainsi, la connaissance du médicament juste après l'octroi de l'AMM est encore imparfaite au plan de son utilité et du progrès thérapeutique apporté. Or le travail de la Commission de transparence se situe à ce niveau. Elle devrait pouvoir bénéficier des progrès de la pharmaco-épidémiologie et des études réalisées après l'AMM qui lui permettront de mieux quantifier le bénéfice thérapeutique qui sera à confronter aux coûts. ■

Publicité et médicament

Un médicament n'est pas un produit comme les autres, des règles particulières régissent sa publicité de façon à garantir son bon usage. On entend par publicité pour les médicaments à usage humain toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments.

La publicité pour les médicaments à l'attention du grand public fut interdite en 1941. Elle est autorisée auprès du corps médical après obtention d'un visa administratif depuis 1963. Celle-ci se développera avec la presse médicale et un code d'éthique pour la publicité sera élaboré. Enfin c'est au cours des années quatre-vingt-dix que la publicité pour le grand public est autorisée pour certains types de médicaments.

L'article L 551 du Code de la santé publique réglemente la publicité pour les médicaments : celle-ci ne doit pas être trompeuse, ni porter atteinte à la protection de la santé publique. Elle doit présenter le médicament ou produit de façon objective et favoriser son bon usage. Elle doit respecter les dispositions de mise sur le marché.

Seuls les médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché peuvent faire l'objet d'une publicité. La publicité grand public (par voie de presse, radio, affiches, présentoirs, vitrine) est précédée d'un contrôle *a priori* de l'autorité administrative, tandis que la publicité auprès du corps médical bénéficie d'un contrôle *a posteriori*.

La publicité auprès du grand public

La publicité auprès du grand public pour un médicament est soumise à une autorisation préalable de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : le visa de publicité. Elle utilise généralement les magazines de santé et la télévision.

La publicité pour le grand public n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'il ne soit pas remboursable par l'assurance maladie et que l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement ne comporte pas de restriction en matière de publicité en raison d'un risque possible pour la santé publique.

Quand elle est autorisée, cette publicité doit être accompagnée d'un message de prudence et renvoyer au médecin en cas de persistance des symptômes.

Le décret n° 96-531 du 14 juin 1996 précise les formes que la publicité ne doit pas emprunter, par exemple la publicité ne doit pas suggérer que l'effet du médicament est assuré ou qu'il est sans effets indésirables.

Patricia Siwek
HCSP



La publicité auprès des professionnels

La publicité pour un médicament auprès des professionnels de santé doit faire l'objet dans les huit jours suivant sa diffusion d'un dépôt auprès de l'Afssaps.

L'agence peut :

- ordonner la suspension de la publicité ;
- exiger sa modification ;
- interdire et éventuellement exiger la diffusion d'un rectificatif.

La législation sur la publicité est bien respectée

puisqu'en 1996 seulement 3 % des dossiers déposés à la Commission ont du être modifiés et 1 % des messages proposés ont été interdits.

Démarchage et prospection

Les laboratoires pharmaceutiques font connaître leurs produits par l'intermédiaire de visiteurs médicaux. Ceux-ci doivent posséder des connaissances scientifiques suffisantes (formations figurant sur une liste établie par l'autorité administrative). Des échantillons gratuits

Chiffres de l'autoconsommation en France et à l'étranger

L'autoconsommation de médicaments a fortement baissé : de près de la moitié des acquisitions en 1960 elle est passée à 10 % en 1991.

Qu'appelle-t-on automédication ?

Au sens le plus large, l'automédication consiste à faire devant la perception d'un trouble de santé, un autodiagnostic et à se traiter sans un avis médical ; la décision thérapeutique peut être médicamenteuse ou autre (un grog en cas de symptôme grippal). Cette pratique est extrêmement fréquente : le malade analyse ses symptômes, leur intensité, leur durée et décide en première intention de ne pas consulter un médecin, mais soit d'utiliser un médicament dont il dispose dans sa pharmacie familiale, soit d'acquérir un médicament sans ordonnance. À un sens plus restreint, c'est ce mode de traitement : l'acquisition d'un produit sans ordonnance.

Trop souvent, en raison d'intérêts divers, l'automédication est assimilée, confondue à des notions non strictement identiques, telles que la médication familiale, la pharmacie non remboursable, l'OTC... Cette confusion nous impose de définir chacun de ces termes après avoir rappelé les différentes situations du médicament au regard des règles du mode d'acquisition et du remboursement.

Dans le grand ensemble des médicaments ayant obtenu de l'Afssaps une autorisation de mise sur le marché (AMM) on distingue deux groupes :

- les médicaments sur liste ou éthiques qui ne peuvent être acquis qu'avec une ordonnance. Ils constituent 52 % des ventes en volume et 67 % des ventes en dépense. La plupart, mais non la totalité de

ces médicaments sont inscrits sur la liste des produits remboursables.

- les médicaments hors liste ou en vente libre dont l'acquisition ne nécessite pas une prescription. Ils constituent l'*automédication potentielle* et représentent 48 % des ventes en volume et 33 % des ventes en dépense. Dans ce groupe on observe deux situations :

- les médicaments peuvent être prescrits et s'ils sont inscrits sur la liste des produits remboursables, ils donnent lieu à remboursement ;

- les médicaments sont acquis sans ordonnance. C'est l'*automédication réelle* qui ne donne pas lieu à remboursement puisqu'il n'y a pas eu prescription.

De cette description on retient que l'automédication « réelle » est un sous-ensemble de l'automédication « potentielle » et qu'il existe donc une marge d'accroissement de l'automédication.

La notion de « *médication familiale* » regroupe l'ensemble des spécialités non remboursables pouvant être acquises sans ordonnance.

La *pharmacie non remboursable* est un ensemble de produits non pris en charge par l'assurance maladie et dont les prix sont libres ; quelques-uns ne peuvent être délivrés que sur ordonnance.

La notion d'*OTC (over the counter)* : au-delà du comptoir ne correspond à aucune réalité en France puisque la vente au consommateur dans l'officine passe obligatoirement par l'intermédiaire d'un pharmacien. Le consommateur n'y a pas accès librement au médicament. L'emploi du terme OTC est donc abusif pour le médicament français.

Rappelons que les officines de pharmacie détiennent le monopole de la distribution

des médicaments et qu'on ne peut donc acquérir de médicaments ailleurs, à la différence du marché anglo-saxon.

Quelle est la part de marché de l'automédication ?

Pour observer l'automédication réelle il faut interroger le consommateur sur ses acquisitions de médicament sans ordonnance ou saisir l'information au moment de la vente au consommateur, l'information doit être enregistrée à l'officine.

Dès 1960 l'Insee, en collaboration avec le Credoc, a mis sur pied une enquête sur la santé et les soins médicaux réalisée auprès des ménages. Cette enquête a été renouvelée en 1970, 1980 et 1991 et pour cette dernière la collaboration s'est faite avec le Credes. Ces enquêtes ont pour objet d'observer la consommation de soins, de façon très fine, et de relier cette consommation aux critères démographiques, socio-économiques et morbides des consommateurs de soins.

Si ces enquêtes ne sont pas de très bons outils d'observation quant au niveau de la consommation, leurs résultats demeurent très intéressants quant à l'évolution dans le temps, en particulier, de l'autoconsommation. On peut, en effet, faire l'hypothèse que le taux d'oubli de déclaration varie peu ou pas dans le temps. Depuis mai 1996, la société Information médicale et statistique (IMS) a mis au point un outil d'observation auprès d'un panel de 400 officines : recueil au moment de la vente de variables caractérisant les produits, dont la présence ou non d'une ordonnance. Avec cet outil d'observation IMS évalue l'automédication à 10,4 % des dépenses du marché total des médicaments (figure 1).

Thérèse Lecomte

Directeur de recherche au Centre de recherche, d'étude et de documentation en économie de la santé, (Credes)

peuvent être remis aux personnes habilitées à prescrire, l'octroi de ces échantillons est réglementé par le décret n° 99-144 du 4 mars 1999.

Conjointement à l'information émanant du laboratoire, le visiteur médical doit remettre en mains propres aux prescripteurs le dernier avis de la Commission de transparence (cette commission devant noter de 1 à 6 le médicament en fonction de son degré d'innovation, de son efficacité et de ses effets secondaires).

Des informations sur différents supports (plaquettes,

CD-Rom, cassettes,...) peuvent être remises aux professionnels. Dans tous les cas un résumé des caractéristiques du médicament reprenant les mentions de l'AMM doit figurer.

La commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments siège auprès de l'Afssaps. Elle est composée de membres de droit et de membres nommés pour une période de trois ans renouvelable. Elle peut se faire assister par des experts. ■

L'automédication occupe donc une place restreinte sur le marché total du médicament ; à titre de comparaison, les produits achetés sans ordonnance représentent, en 1996, 21 % des ventes en Grande-Bretagne et 16 % en Allemagne.

Quel avenir pour l'automédication ?

Un constat s'impose : l'automédication qui représentait près de la moitié des acquisitions en 1960 s'est effondrée en 30 ans (figure 2). Le « consommateur-malade » a adopté l'habitude d'avoir recours facilement au médecin et d'obtenir une ordonnance, condition nécessaire pour que le médicament remboursable soit remboursé. En effet au cours de ces trente dernières années, le recours au médecin a été facilité par l'augmentation de la densité médicale et par la généralisation de l'assurance maladie à l'ensemble de la population. Le nombre de séances de médecins par personne et par an est passé de 3,7 en 1970 à 6,5 en 1991.

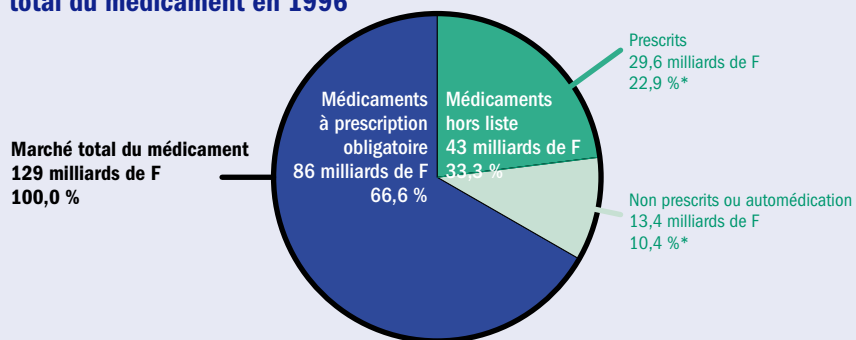
Alors la tendance peut-elle se retourner ?

Plusieurs facteurs peuvent intervenir pour redresser le poids de l'automédication :

- les dispositions de maîtrise de dépenses, contenues dans la loi d'avril 1996 et concernant la pratique libérale, incitent les médecins à modérer leur prescription et particulièrement les médicaments hors liste ;
- le développement par les industriels, de médicaments hors liste avec autorisation de publicité auprès du public (visa grand public) ;
- une modification de la réglementation de distribution de médicaments par la suppression du monopole officinal comme

figure 1

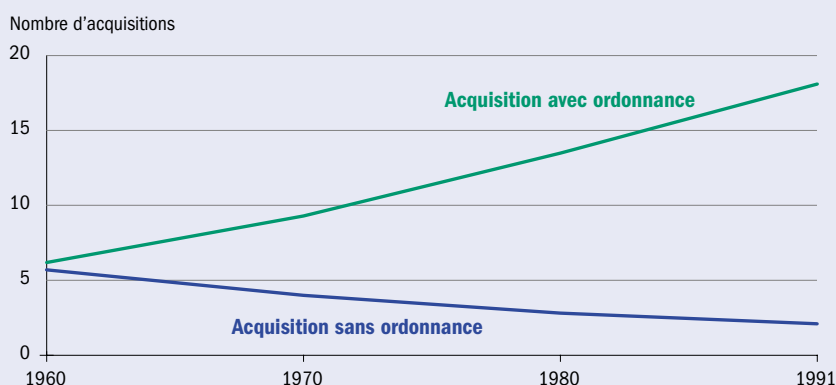
Données en valeur et en pourcentage de l'automédication dans le marché total du médicament en 1996



Source : IMS, *Pharma trend (observation)

figure 2

Évolution de la prescription et de l'autoconsommation de 1960 à 1991 en nombre d'acquisitions* par personne et par an



Source : enquêtes Insee-Credoc

* L'unité « acquisition » correspond à l'acquisition d'un produit dans une présentation déterminée, un jour donné, pour une même personne, dans une même officine, quel que soit le nombre de conditionnements acquis.

cela existe dans les pays voisins de la France et membres de l'Union européenne.

De toute façon, quelque soit le comportement des médecins, des industriels ou

des pharmaciens, le retour à un niveau supérieur de l'automédication ne va pas se faire brutalement ; il s'agit d'une modification de comportement du consommateur demandant des années.



La pharmacovigilance recense et étudie les effets indésirables inattendus des médicaments après leur commercialisation. Elle

La pharmacovigilance

tente d'établir des liens de causalité entre prise de médicament et effets secondaires. Les méthodes de l'épidémiologie sont utilisées à cette fin.

Le système de la pharmacovigilance

Joël Ankri
Médecin,
Université Paris V

Nos médicaments peuvent être efficaces. Ils peuvent aussi être dangereux. Dangereux certes, parce que toxiques à des doses inusitées, dangereux parce que mal utilisés ou tout simplement parce que leur efficacité s'accompagne presque toujours d'effets indésirables ou inattendus. C'est souligner d'emblée la nécessité de l'appréciation par le praticien du bénéfice/risque de chaque médicament. On a connu dans le passé des affaires célèbres comme celle de la thalidomide ou du distilbène qui ont mis un certain temps à être reconnues. On a assisté depuis quelques années à des retraits précoces du marché de certains produits efficaces du fait d'apparitions d'effets indésirables intolérables. Cela conduit à nous demander si les prescripteurs sont plus vigilants en ce qui concerne les effets des nouveaux médicaments ? Ou l'organisation de la pharmacovigilance en France s'est-elle mieux établie ? On pourrait également se demander si les anciens médicaments sont surveillés de la même façon. Ne dit-on pas que si l'aspirine devait être commercialisée en 1999, elle ne passerait pas les barrières administratives actuelles ou elle serait rapidement retirée du commerce ? Alors qu'est-ce que la pharmacovigilance, quelles sont ses règles et ses difficultés, peut-on imaginer mieux ?

Pourquoi une pharmacovigilance ?

On pourrait croire que comme les médicaments sont étudiés avant leur commercialisation, seuls des produits de toute sécurité sont mis sur le marché. Or, les essais cliniques qui ont lieu avant commercialisation

d'un nouveau médicament sont conçus essentiellement pour évaluer l'efficacité. Ils donnent également certaines indications sur les effets indésirables (notamment doses-dépendantes). Il est cependant peu probable que des effets indésirables graves sont détectés à ce stade. En effet, si un effet indésirable grave a une chance sur dix mille d'apparaître, ce n'est pas lors d'études pré-AMM qu'il pourra être dépisté car le nombre de sujets dans ces études sera au mieux de l'ordre du millier. Mais dès que le médicament est commercialisé, ce sont des centaines de milliers de sujets qui vont le recevoir. Après commercialisation, une surveillance appropriée est donc nécessaire pour identifier ce type d'effets et les groupes spécifiques de patients à risque. En ce qui concerne l'organisation, les premiers centres hospitaliers de pharmacovigilance ont été créés en France vers les années soixante-dix. Devant l'accroissement progressif de leur activité, ils ont été reconnus officiellement en mai 1984 par la publication d'un décret stipulant que tous les prescripteurs sont tenus de signaler tous les effets inattendus ou toxiques des médicaments à leur centre régional de pharmacovigilance.

Trente et un centres régionaux existent actuellement. Ceux-ci sont financés conjointement par le ministère de la Santé, par les hôpitaux qui les abritent et par le ministère de l'Éducation nationale. Ils ont une triple fonction :

- recueillir les données sur les événements indésirables ou toxiques des médicaments qui doivent leur être communiqués par les établissements publics de santé ou les autres établissements hospitaliers, les médecins, les pharmaciens, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les infirmiers ;
- informer la communauté médicale de ces événements ainsi que des autres problèmes liés au médicament, effectuer des recherches dans ce domaine et conduire des enquêtes et travaux demandés par l'Agence ou le ministre ;

- de contribuer au progrès scientifique des méthodes de pharmacovigilance et de la connaissance des mécanismes des effets inattendus ou toxiques des médicaments.

Les moyens de communication entre eux se sont améliorés au fil des années. Il convient de remarquer l'étendue des missions de ces centres qui sont devenus des interlocuteurs directs des professionnels de santé de la région.

Une commission nationale de pharmacovigilance coordonne, rassemble et exploite les informations recueillies par les centres régionaux, propose des enquêtes, émet des avis et suggère des décisions au directeur de l'Agence et donc au ministre de tutelle. Ses travaux sont préparés par un comité technique qui comprend un représentant de chacun des centres régionaux et cinq membres de la commission nationale.

Parallèlement, l'industrie pharmaceutique a évolué. Obligation a été faite aux fabricants de transmettre au ministère les observations qui leur sont rapportées semestriellement ou annuellement. Dans la plupart des laboratoires, un responsable de la pharmacovigilance a été désigné. C'est lui qui est chargé de renseigner les médecins qui téléphonent. Une collaboration efficace entre système officiel et privé s'est ainsi développée. Pour gérer l'ensemble des données, une banque nationale de données a été établie et permet de répondre aux questions des centres régionaux et de l'Agence.

Ce système national participe au système européen qui coordonne les diverses pharmacovigilances des États membres et du centre collaborateur OMS de pharmacovigilance internationale.

En pratique, deux problèmes se posent à notre avis en matière de fonctionnement de la pharmacovigilance : le recueil des données, l'imputabilité des effets secondaires.

Le recueil des données

Il est basé essentiellement sur la notification spontanée. Même si depuis 1984, il existe une obligation de la part des praticiens de signaler les effets secondaires des médicaments au même titre que certaines maladies infectieuses, ce recueil d'informations n'est pas très bien réalisé. Les médecins, s'ils sont concernés par les effets secondaires des produits, sont peu enclins à « faire monter » les informations, peut-être parce qu'ils ne perçoivent pas précisément l'importance de cette vigilance ou parce qu'ils considèrent qu'il s'agit d'une paperasserie et d'une tracasserie supplémentaire. On retrouve ce manque d'empressement chez de nombreux praticiens qu'ils soient hospitaliers ou de ville et ce phénomène n'est pas que français. Un bon retour de l'information et une bonne coordination avec le centre régional peut garantir un meilleur résultat. On assiste depuis quelques années à de gros efforts faits de la part de ces centres.

L'imputabilité

Il n'est pas simple de réaliser une imputabilité convenable, c'est-à-dire une évaluation de la relation causale entre un effet et un médicament. Des règles d'imputabilité « à la française » ont été établies. Imputer un effet dépisté à un médicament dépend également du mode de recueil de l'information qui peut constituer un des facteurs limitant. Il est également souvent difficile de définir la fréquence de l'effet secondaire observé compte tenu de la méconnaissance du dénominateur que constitue la population exposée. Il faudrait donc développer davantage les études de pharmaco-épidémiologie ou des modèles biologiques explicatifs. Ceci nécessite des moyens accrus tant financiers qu'en personnels compétents.

Ainsi la France a construit un système original dont elle a su tirer le meilleur parti mais aucun système tant en France qu'à l'étranger n'a donné totale satisfaction.

L'apport de la pharmaco-épidémiologie

Tout médicament actif (c'est-à-dire entraînant au moins une modification biologique ou clinique, pouvant être à l'origine d'un effet thérapeutique) est susceptible d'induire un (ou plusieurs) effet(s) indésirable(s).

Ceux-ci sont classiquement divisés en :

- *effets indésirables attendus*, expression d'une propriété pharmacologique du principe actif (qu'il s'agisse de l'effet principal ou d'un effet secondaire),

- *effets indésirables inattendus* qui ne sont, à la différence des précédents, susceptibles de ne se manifester que chez certains sujets porteurs d'une particularité (phénotype enzymatique atypique, maladie congénitale ou acquise, traitement associé, etc.).

Les premiers, généralement dose-dépendants, sont observables chez une proportion non négligeable de la population traitée (0,5 à 30,0 %) ; les seconds peuvent être extrêmement rares puisque leur survenue exige la rencontre d'un médicament administré dans des conditions données, et d'un organisme présentant, à ce moment là, une particularité conditionnant le risque.

Une autre différence fondamentale est que les effets attendus, du fait de leur fréquence d'apparition, ont de bonnes chances d'être identifiés au cours des essais cliniques menés en vue de l'autorisation de mise sur le marché, ce qui est loin d'être le cas pour les seconds. Ainsi, un essai incluant 1 000 personnes traitées (et correctement suivies) garantit une probabilité de 90 % d'observer au moins 7 cas d'un effet se produisant une

Bernard Bégaud

Professeur en pharmacologie, Université Victor Segalen, CHU de Bordeaux



fois sur 100 traitements alors que cette probabilité tombe à 9,5 % pour un seul cas d'un effet de fréquence d'apparition de 1 pour 10 000 (soit plus de 90 chances sur 100 de ne rien observer avant mise sur le marché). D'un point de vue sécurité sanitaire un effet, même très rare, peut cependant constituer un problème crucial si :

- sa gravité est élevée,
- le nombre d'utilisateurs est grand,
- l'apport thérapeutique du médicament n'est pas majeur.

Ceci est souvent aggravé par le changement radical

des conditions d'utilisation que constitue la mise sur le marché d'un nouveau médicament. La « sécurité » jugée lors de l'AMM est, de ce point de vue, un prédicteur idéaliste puisque ni les caractéristiques des patients traités, ni les conditions d'utilisation du médicament (dose, rythme, durée, associations, etc.) ne seront, sur le terrain, superposables au cadre d'évaluation de l'essai clinique.

Ainsi, un effet temps-dépendant peut avoir une fréquence de survenue de 1 pour 10 000 traitements d'une durée de 3 mois et de 1 pour 1 000 si cette durée est portée à 6 mois. Sur cette base, un développement

Les pouvoirs de police sanitaire de l'Afssaps

L'Afssaps assure, outre ses autres fonctions, la mise en œuvre des systèmes de vigilance dans tous les domaines dont elle a la charge.

Suppression ou restriction d'usage

Les pouvoirs de l'Afssaps sont clairement codifiés par décret. Elle peut suspendre les essais, la fabrication, la préparation, l'importation, l'exploitation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la conservation, la mise sur le marché à titre gracieux ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la publicité, la mise en service, l'utilisation, la prescription, la délivrance ou l'administration d'un produit rentrant dans son champ d'action ou d'un produit non soumis à une autorisation ou à un enregistrement préalable à sa mise sur le marché, sa mise en service ou son utilisation, lorsque ce produit, soit présente (ou est soupçonné de présenter), dans les conditions normales d'emploi ou dans des conditions raisonnablement prévisibles, un danger pour la santé humaine, soit est mis sur le marché, mis en service ou utilisé en infraction aux dispositions législatives ou réglementaires qui lui sont applicables.

La suspension est prononcée soit pour une durée n'excédant pas un an en cas de danger ou de suspicion de danger, soit jusqu'à la mise en conformité du produit en cas d'infraction aux dispositions législatives ou réglementaires. L'Agence peut interdire ces activités en

cas de danger grave ou de suspicion de danger grave pour la santé humaine. Elle peut aussi fixer des conditions particulières ou des restrictions pour l'utilisation des produits concernés afin de garantir leur sécurité sanitaire.

Sans préjudice des poursuites pénales qui peuvent être exercées lorsqu'un produit est mis sur le marché, mis en service ou utilisé sans avoir obtenu l'autorisation, l'enregistrement ou la certification préalable exigé par les dispositions législatives ou réglementaires, applicables à ce produit, l'Agence peut suspendre, jusqu'à la mise en conformité du produit, toutes ou chacune des opérations énumérées ci-dessus. Sauf en cas d'urgence, la personne physique ou morale concernée doit être mise à même de présenter ses observations avant l'intervention des mesures prévues ci-dessus.

Retrait, destruction, mise en garde

L'Agence peut enjoindre la personne physique ou morale responsable de la mise sur le marché, de la mise en service ou de l'utilisation, de procéder au retrait du produit en tout lieu où il se trouve, à sa destruction lorsque celle-ci constitue le seul moyen de faire cesser le danger, et d'ordonner la diffusion de mises en garde ou de précautions d'emploi. Ces mesures sont à la charge de cette personne.

Le cas échéant, les mesures de suspension, d'interdiction, de retrait ou de destruction du produit peuvent être circonscrites à certains lots de fabrication uniquement.

Chaque fabricant, importateur, transporteur, distributeur en gros ou au détail ayant acquis ou cédé des lots concernés et ayant connaissance de la décision est tenu d'en informer ceux qui lui ont fourni la marchandise, et ceux à qui il l'a cédée.

Dans tous ces cas, les autorités sanitaires informent, si besoin est, l'opinion publique par tous les moyens à leur disposition, et notamment en diffusant des messages sanitaires ou d'avis de rappel du produit.

Les peines encourues

La poursuite d'activités ayant fait l'objet d'une des mesures de suspension ou d'interdiction prévues ci-dessus peut être notamment pénalisée par deux ans d'emprisonnement et 200 000 F d'amende.

Il en va de même en cas de non-respect des conditions particulières ou restrictions pour l'utilisation de produits ou en cas de non-exécution des mesures de retrait, de destruction du produit ou de diffusion de mises en garde ou de précautions d'emploi.

L'Afssaps a été dotée de pouvoirs de police sanitaire particulièrement étendus puisque le législateur a tenu à distinguer les produits qui sont soumis à un régime d'autorisation ou d'enregistrement préalable à leur mise sur le marché (spécialités pharmaceutiques, produits de thérapie génique et cellulaire, produits antiparasitaires à usage humain et « produits thérapeutiques annexes ») de ceux qui n'y sont pas soumis (tous les produits autres que ceux précédemment énumérés).

Dominique Bégué

Professeur de droit et d'économie pharmaceutique, Université Paris V

clinique basé sur 1 000 patients traités 3 mois et 100 prolongés 6 mois, donne une probabilité cumulée de 19 % d'observer au moins un cas de cette manifestation (soit 80 % de chances de ne rien voir) alors qu'une utilisation à long terme, après mise sur le marché, par 300 000 malades engendrera 300 cas !

Ces considérations justifient la nécessité absolue d'une surveillance de la sécurité des médicaments après mise sur le marché. Cette *pharmacovigilance* a cinq objectifs principaux :

- détecter, aussi précocement que possible, d'éven-

tuels effets indésirables jusque-là non connus, au moins avec ce médicament,

- quantifier le risque correspondant,
- tenter d'en comprendre le mécanisme pour envisager d'éventuelles mesures susceptibles d'améliorer la tolérance du médicament considéré,
- mettre en œuvre ces mesures,
- vérifier le caractère adapté et l'impact de ces mesures.

Nous étudierons rapidement les problèmes méthodologiques rencontrés à chacune de ces étapes et l'apport de la pharmaco-épidémiologie en ce domaine ; cette dernière étant comprise comme *l'application des méthodes de l'épidémiologie pour étudier, dans des conditions aussi proches que possible de la réalité, l'usage, l'efficacité et le risque des médicaments commercialisés*.

La détection des nouveaux effets indésirables

À cette étape, on souhaite une méthode de surveillance qui :

- considère l'ensemble des médicaments commercialisés : aucun, même le plus « naturel » ou le plus banalisé, ne pouvant être qualifié de définitivement sûr,
- considère l'ensemble des effets indésirables possibles : nul ne sait ce qui peut arriver et les prédictions en la matière se sont souvent révélées douloureuses,
- soit assez sensible (de manière à détecter, avec une probabilité élevée et sous un délai court, un effet apparaissant dans la population traitée),
- soit la plus spécifique possible (peu de faux-positifs).

Pour tout biostatisticien ces quatre impératifs sont parfaitement contradictoires.

La méthode la plus sûre et la moins coûteuse est indiscutablement sur ce plan la *notification spontanée*.

Dans cette approche, c'est la population entière d'un territoire (région, pays, etc.) qui est « surveillée » de manière ouverte (aucun *a priori* quant au type de médicament ou d'effet) par des observateurs volontaires, agissant de leur plein gré car motivés par un objectif de santé publique ou un désir d'information complémentaire. Sur cette base et celle de la législation en vigueur, il est attendu qu'ils notifient (qu'ils fassent part) à une structure de recueil (si possible unique) les cas d'effets indésirables dont ils ont connaissance du fait de leur pratique. Ces observateurs, généralement des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, sages-femmes, chirurgiens-dentistes, infirmières, etc.), ne sont pas des « investigateurs » au sens d'une étude épidémiologique en ce sens qu'ils ne sont pas formellement identifiés et ne mettent pas en application un protocole précis.

Ainsi, sur 100 médecins mis en situation, il est possible que seulement 80 identifient la manifestation indésirable, 35 la rattachent à la prise d'un médicament, 20 jugent utile de la notifier et 8 prennent le temps de le faire. Cette « évaporation », correspondant à autant

Cette innovation mérite d'être soulignée car les pouvoirs publics – lorsqu'ils avaient connaissance de la présence d'un produit sans autorisation mais dangereux – ne pouvaient jusqu'à présent ordonner son retrait ou la suspension de sa commercialisation que s'il présentait un « danger grave ou immédiat » (article 221 du Code de la consommation), à l'exception toutefois des produits cosmétiques et des éléments et produits du corps humain. Les pouvoirs du nouvel établissement sont d'autant plus importants qu'ils peuvent être exercés en cas de suspicion de l'existence d'un risque lié à un produit de santé. En outre, ses pouvoirs lui permettent d'apprécier si le risque est avéré ou seulement suspecté. Aussi, l'Agence est un établissement public administratif ; ses décisions engagent donc la responsabilité de l'État. Les personnes physiques ou morales conservent alors la possibilité de contester, devant la juridiction administrative, la légalité des mesures de police prises par l'Afssaps. De plus, l'Agence est responsable de ses actes et responsable quand elle s'abstient d'agir, ce qui ne constitue pas une moindre responsabilité en matière de santé publique. Notons enfin que le législateur a tenu bon de préciser que les pouvoirs de police sanitaire du directeur général de l'Agence s'exerçaient lorsqu'un produit présentait des dangers dans des « conditions normales d'emploi » mais aussi dans des conditions d'emploi « raisonnablement prévisibles ».



de faux-négatifs (cas survenus mais non identifiés), représente ce qu'il est communément convenu d'appeler la *sous-notification*. Dans l'exemple précédent, le coefficient de notification est de 0,08 et celui de sous-notification de 0,92.

Cette sous-notification est, en général, considérable. Par exemple, en France (pays parmi les plus performants de ce point de vue), le nombre de cas notifiés au système de pharmacovigilance (environ 30 000 par an) correspond à peine à un cas par médecin et pour deux ans alors que des enquêtes exhaustives de terrain montrent qu'un médecin généraliste observe en moyenne entre 1 et 2 effets indésirables (tous types et gravité confondus) par jour de pratique !

Ce gâchis apparent a longtemps donné des arguments aux adversaires forcenés de la notification spontanée. « Et pourtant ça marche ! » ; cette paraphrase d'un persécuté célèbre se trouve justifiée par :

- la très grande taille de la population surveillée (la totalité des patients traités à l'échelon du territoire) qui compense en partie la sous-notification des cas. En termes de détection, un million de personnes surveillées, même au prix d'un taux de notification de 5 pour 100, confère une puissance beaucoup plus grande qu'une cohorte de 10 000 patients parfaitement surveillés,
- le caractère, par définition « 100 % naturel », de la surveillance : la réalité ne risquant pas d'être modifiée par la mise en œuvre d'un protocole d'étude,
- le fait que, pour des raisons évidentes de bon sens, ce sont les effets indésirables les plus intéressants (les graves et ceux inconnus jusqu'alors) qui sont notifiés en priorité, la sous-notification devenant énorme pour les autres. Ceci renforce de plus la crédibilité des alertes générées par la notification spontanée : seules les associations fortes entre un médicament et un symptôme ayant de bonnes chances de surmonter l'obstacle de la sous-notification.

La quantification du risque

Si elle demeure irremplaçable pour l'alerte, la notification spontanée ne permet pratiquement jamais d'appréhender la valeur du risque correspondant, ceci pour deux raisons évidentes :

- le nombre de cas notifiés n'est qu'une fraction du nombre de cas réellement survenus sur le territoire au cours de la période de temps correspondante (cf. sous-notification),

- ce mode de surveillance, à la différence des études de cohortes, ne fournit aucun renseignement sur les caractéristiques, ni surtout la taille de la population surveillée. Faute de bases de données d'échelon national, on peut tenter d'évaluer le nombre de patients traités durant la période à partir des chiffres de ventes du médicament concerné. Il s'agit cependant d'un exercice assez périlleux qui demande de connaître avec précision la durée moyenne d'un traitement et son mode d'utilisation (continu, cyclique, à la demande, etc.). Il est plus sage de se contenter d'un « dénominateur » en personnes-temps.

Ce « taux » peut, sous certaines conditions, servir de base à des comparaisons entre médicaments et à une prise de décision. Il est cependant probablement très loin de la réalité du risque puisque le numérateur est amputé par une sous-notification d'ampleur inconnue et que le dénominateur est probablement surestimé (les deux erreurs allant dans le même sens) du fait que l'on a considéré l'ensemble des unités vendues, sans prendre en compte la mauvaise observance, elle-même d'ampleur inconnue.

C'est à ce niveau qu'une étude pharmaco-épidémiologique peut prendre tout son intérêt.

Une fois l'effet indésirable identifié, on peut, en effet, vouloir répondre à plusieurs questions :

1. existe-t-il réellement une association entre la prise de médicament et la survenue du symptôme ou de la maladie ?
2. quelle est la force de cette association ?
3. quelle est l'ordre de grandeur du risque chez les patients traités ?
4. existe-t-il des facteurs modifiant ce risque ?
5. existe-t-il d'autres déterminants à l'origine de ce symptôme ou de cette maladie ?

Si la réponse à la question 3 exige en pratique la mise en œuvre d'une étude de cohorte et la question 5 celle d'une étude cas-témoins, les autres réponses peuvent être apportées, selon les cas, soit par une étude de type cas-témoins ou de cohorte (non comparative pour la question 4, comparative pour les autres).

Études de cohortes

En pharmaco-épidémiologie, l'étude de cohorte consiste à suivre durant une durée adéquate (nécessaire à l'observation éventuelle de l'effet recherché) un groupe de sujets traités par le médicament. Ceci permettra de calculer le taux de l'événement, donc d'estimer le risque correspondant pour la période (question 3), son évolution au cours du temps et d'identifier (question 4) d'éventuels facteurs modifiant ce risque (si celui-ci se révèle plus élevé ou plus faible dans certains sous-groupes de la cohorte).

Bien que ce ne soit pas toujours faisable, le suivi d'une cohorte de référence (population non traitée par le médicament étudié) permet d'estimer le risque de référence de l'événement, donc de savoir si le traitement augmente significativement celui-ci (question 1) et dans

Calcul du taux d'effets indésirables

Si 120 000 boîtes de 30 comprimés ont été vendues en France en 1999 et que la posologie quotidienne moyenne de ce médicament est de 1,5 comprimé, on peut estimer que la somme des durées de traitement pour la période et l'ensemble des utilisateurs (dont le nombre reste inconnu) est :

$$(120\ 000 \times 30) / 1,5 = 2,4 \text{ millions de jours, soit } 78\ 947 \text{ mois.}$$

Si 22 cas d'un effet indésirable ont été notifiés durant cette période, le taux est donc de 22 pour 78 947, soit 2,8 pour 10 000 mois de traitement.

quelle proportion (question 2) en mettant en rapport le risque calculé dans les deux cohortes (différence de risques, rapport de risques ou risque relatif) :



La limite essentielle des études de cohortes réside dans la taille des populations à suivre dès que l'on s'intéresse à des événements de faible probabilité de survenue. Une analyse statistique digne de ce nom exigeant le plus souvent un minimum de 10 cas par groupe, on peut aisément calculer que l'on atteint cette limite de faisabilité dès que l'événement a une fréquence d'apparition plus faible que 1 pour 1 000 unités d'observation, ce qui exige déjà 12 500 malades par groupe.

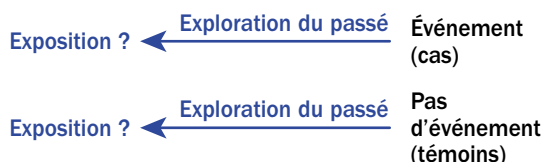
Études cas-témoins

Le critère de sélection des groupes n'est pas ici la présence ou l'absence du facteur susceptible (avec une probabilité inconnue) de produire l'événement mais la présence ou l'absence de celui-ci.

On constitue donc deux groupes de sujets, l'un présentant ou ayant présenté l'événement (*les cas*), l'autre ne le présentant pas ou ne l'ayant pas présenté (*les témoins*). Ces deux groupes sont ensuite comparés quant à leur exposition *passée* (c'est pour cela que l'on parle d'*étude rétrospective*) à un ou plusieurs facteurs dont on veut étudier l'influence éventuelle sur la survenue de l'événement. L'hypothèse nulle est qu'en l'absence d'association, on s'attend à retrouver, aux fluctuations d'échantillonnage près, la même proportion (ou la même cote) d'exposition au facteur dans les deux groupes. Si tel n'est pas le cas, on conclura à une association entre exposition et événement.

Trois remarques doivent cependant être faites :

- la comparaison des groupes doit porter sur une période pertinente vis-à-vis du mécanisme physiopathologique supposé de l'événement,
- ne reposant pas sur un suivi, l'approche cas-témoins ne permet pas de mesurer directement le risque chez les exposés et les non-exposés (question 3),
- puisqu'elle part de la présence de l'événement, la méthode permet, à la différence de l'étude de cohorte, de s'intéresser à d'autres facteurs de survenue de la maladie (question 5) :



Pour la même raison, une étude cas-témoins peut être menée même si le risque de survenue de l'événement est extrêmement faible (à moins que le risque

soit tellement infime qu'il ne puisse générer le nombre de cas nécessaires). Le facteur limitant est ici la prévalence supposée du facteur d'exposition dans la population. L'expérience et le calcul montrent qu'il vaut mieux renoncer à une étude cas-témoins si l'exposition (selon sa définition opérationnelle) a toutes chances d'être retrouvée chez moins de 1 % des sujets témoins.

Pharmaco-épidémiologie et prise de décision

En pharmacovigilance, une prise de décision s'impose *a priori* si :

1. le risque, induit ou potentiel, d'un médicament ne paraît pas acceptable, comparativement au bénéfice thérapeutique escompté ou mesuré, que ce soit dans l'absolu ou par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques,
2. des mesures, ayant des chances d'être efficaces, sont susceptibles de faire évoluer la situation sans risquer d'entraîner trop d'effets pervers.

Concernant le point 1, il est évident que certaines situations sont *a priori* simples à résoudre, c'est le cas des effets graves induits par un médicament à l'intérêt thérapeutique extrêmement réduit ou nul. Dans cette situation, un seul cas démonstratif peut suffire pour suspendre l'autorisation de mise sur le marché. Pour les autres situations, on peut se baser sur la comparaison des taux calculés à partir de la notification spontanée si l'on a de bonnes raisons de penser que la sous-notification et la mauvaise observance sont à peu près du même ordre de grandeur, même inconnu, pour les médicaments comparés. Si tel n'est pas le cas et si le contexte (l'urgence) le permet, une étude épidémiologique *ad hoc* est toujours préférable.

Le point 2 mérite deux commentaires :

- il ne faut pas céder à la tentation de mener une étude pour retarder ou enterrer une décision difficile à prendre. Une étude ne se justifie que si elle est susceptible d'apporter des éléments de nature à faciliter la décision ou de changer sa nature. Devant un projet d'étude visant à répondre à une question donnée, il est sage d'aborder les deux points suivants : (i) *la réponse à cette question changerait-elle quoi que ce soit à la problématique de la décision ?* et (ii) *sommes-nous prêts à assumer et à gérer toutes les éventualités : décision allant dans le sens souhaité, décision contraire au sens souhaité et surtout, absence de réponse tranchée (non significativité statistique) ?* Si la réponse à l'une de ces deux questions est « non », il vaut généralement mieux renoncer à la mise en place d'une étude,
- toute décision peut être à l'origine d'effets pervers comme le report des prescriptions vers une classe thérapeutique plus mal tolérée, la recrudescence de la maladie ou la mise en péril d'une prévention. Ces effets doivent être listés et leurs conséquences évaluées avant de prétendre modifier la situation actuelle. ■



Le risque lié au médicament peut être environnemental, si l'on considère par exemple les conséquences d'un usage excessif

Médicament et risque

d'antibiotique sur le développement des résistances, ou concerner une population. Enfin la réalité des bénéfices thérapeutiques doit être évaluée au niveau individuel et populationnel.

Risque collectif lié à l'antibiothérapie

Didier Guillemot
Médecin épidémiologiste, Inserm U 258

Les antibiotiques, s'ils ont été découverts accidentellement par Fleming en septembre 1928 (la pénicilline), ont été introduits en thérapeutique humaine dans les années qui ont suivi. Il s'agit d'une des avancées thérapeutiques les plus importantes du ^{xx}e siècle puisque son utilisation a permis de rendre accessible la guérison des maladies infectieuses bactériennes qui constituaient jusqu'alors une des causes principales de mortalité. Ils ont permis de réduire de façon déterminante le risque de décès et le risque de complications des infections bactériennes.

Avec plus de 250 antibiotiques systémiques disponibles, l'apparition des inhibiteurs des β -lactamases, des céphalosporines et des fluoroquinolones, on a pu croire que la lutte contre les maladies infectieuses bactériennes n'était plus qu'un problème de choix de la bonne molécule et les investissements publics et privés ont diminué dans le domaine de la recherche et du développement de nouveaux antibiotiques.

Alors qu'il existe une quasi-absence de perspective de famille d'antibiotiques réellement nouvelle dans les années à venir, la sensibilité aux antibiotiques disponibles des bactéries pathogènes pour l'homme diminue [1-3]. Il s'agit d'un problème qui concerne tous les pays du monde, dont les conséquences se mesurent déjà par des difficultés thérapeutiques accrues dans certaines situations cliniques et vis-à-vis duquel l'inquié-

tude du « public » n'est probablement pas négligeable comme en témoignent les nombreux articles parus dans des journaux non scientifiques.

Les antibiotiques, bien que suivant les règles classiques de la pharmacologie clinique, se différencient des autres classes thérapeutiques par la nature de leur cible. Celle-ci n'est pas une cellule de l'organisme mais des bactéries qui sont des unités vivantes autonomes. C'est pourquoi l'exposition des populations (humaines, animales et végétales) a des conséquences écologiques en termes d'évolution des bactéries dont la sensibilité naturelle aux antibiotiques se modifie (il s'agit de résistances dites acquises). Ceci peut avoir des conséquences sanitaires en termes d'infections à ces bactéries résistantes et dont les conséquences cliniques se mesurent déjà par des difficultés thérapeutiques accrues dans certaines situations cliniques (infection nosocomiale à bactéries multirésistantes, tuberculose multirésistante...).

Un problème environnemental

Étymologiquement, l'épidémiologie s'intéresse aux épidémies. Mais cette définition pour historique qu'elle puisse être est aujourd'hui restrictive. En effet, l'épidémiologie est une discipline scientifique dont l'objet est le risque ; risque qu'elle objective, quantifie et dont elle analyse les composantes en termes de facteurs de risque. L'épidémiologie définit la probabilité du risque et le mesure par une fréquence dans une population. Dès lors on voit se dessiner le triptyque de base de l'analyse épidémiologique, triptyque qui prend tout son sens si on envisage la question de l'évolution de la résistance des bactéries aux antibiotiques : l'agent

(la bactérie), l'hôte (l'individu) et l'environnement (l'exposition).

Le concept de pression de sélection antibiotique fait référence aux conditions environnementales qui favorisent l'émergence puis la diffusion de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, quel que soit le mode d'acquisition de cette résistance. Il est généralement admis que la pression de sélection antibiotique est une condition indispensable à l'émergence et à la diffusion de la bactérie résistante, c'est-à-dire que dans un environnement dépourvu d'antibiotique la bactérie résistante ne peut survivre. En fait, pour mieux comprendre comment les résistances acquises aux antibiotiques se développent, il faut examiner différemment les conséquences de l'exposition d'une population à un antibiotique (ou une classe d'antibiotique) selon que l'on s'intéresse à l'émergence de la résistance ou à sa diffusion (figure 1).

L'émergence du phénomène dans une population peut être liée, soit à l'introduction dans cette population (ou dans son environnement) d'une bactérie résistante, d'une bactérie dont la résistance est inductible ou du matériel génétique codant pour cette résistance, soit à la survenue *de novo* de cette résistance par mutation d'une bactérie sensible. En effet, les bactéries mutent et échangent de l'ADN avec d'autres bactéries de façon naturelle. À titre d'exemple, le transfert de matériel génétique s'opère par différents moyens qui peuvent être responsables de transfert de gène dans la nature ou dans les écosystèmes individuels : la conjugaison qui nécessite un contact physique entre la bactérie émettrice et la bactérie réceptrice et lors de laquelle un plasmide transite de l'une à l'autre ; la transformation,

lors de laquelle une bactérie dite « compétente » incorpore de l'ADN nu présent dans l'environnement ; et la transduction, lors de laquelle l'ADN est véhiculé par un bactériophage. Cette modification génétique peut avoir pour conséquence la modification de sensibilité à un antibiotique.

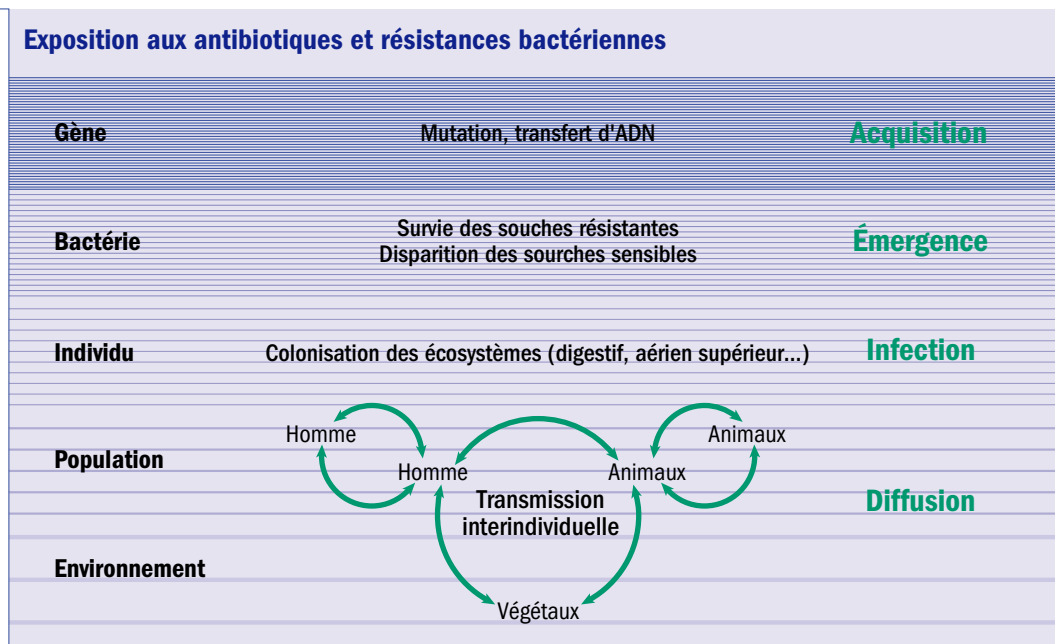
La conséquence de l'exposition antibiotique sur l'émergence peut s'expliquer de plusieurs manières. Tout d'abord certains travaux récents montrent que l'exposition aux antibiotiques favorise la mutation ou l'échange de matériel génétique entre bactérie [4, 5]. Par ailleurs, l'acquisition par une bactérie d'une résistance à un antibiotique induit un coût pour la bactérie. Ce coût a pour conséquence que dans un milieu dépourvu de l'antibiotique concerné, les bactéries résistantes survivent plus difficilement que les sensibles ; elles ont un désavantage écologique et les bactéries sensibles peuvent rester dominantes. Mais dès lors qu'il y a présence de l'antibiotique ce sont les bactéries sensibles qui se multiplient plus difficilement. L'avantage écologique est donc à la bactérie résistante. Enfin l'action s'exerce tant auprès des bactéries qui sont responsables de l'infection à traiter que sur les bactéries non impliquées dans l'infection mais qui font partie des écosystèmes internes des individus (peau, muqueuse, tube digestif, oro et rhinopharynx, vagin...) ou dans l'environnement. La modification de ces écosystèmes internes peut favoriser l'implantation des espèces résistantes par une diminution des effets de « barrière » ; ceci aboutissant à la colonisation des individus soumis à l'exposition antibiotique.

Il est donc certain que l'exposition par les antibiotiques des populations humaines, animales et végéta-

Bibliographie

1. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 1994 ; 264 : 375-82
2. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance : implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992 ; 257 : 1050-5
3. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992 ; 257 : 1064-73
4. Mazodier P, Davies J. Gene transfer between distantly related bacteria. *Annu Rev Genet* 1991 ; 25 : 147-71
5. Torres OR, Korman RZ, Zahler SA, Dunny GM. The conjugative transposon Tn925 : enhancement of conjugal transfer by tetracycline in *Enterococcus faecalis* and mobilization of chromosomal genes in *Bacillus subtilis* and *E. faecalis*. *Mol Gen Genet* 1991 ; 225 : 395-400
6. Schrag SJ, Perrot V. Reducing antibiotic resistance [lettre]. *Nature* 1996 ; 381 : 120-1
7. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoer H, Vauzelle-Kervroedan F, Bouvenot G, Eschwege E. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam : risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Jama* 1998 ; 279 : 365-70
8. Guillemot D, Carbon C, Vauzelle-Kervroedan F, Balkau B, Maison P, Bouvenot G, Eschwege E. Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among French office-based physicians. *J Clin Epidemiol* 1998 ; 51 : 61-8
9. Carbon C, Bax RP. Regulating the use of antibiotics in the community. *Bmj* 1998 ; 317 : 663-5

figure 1





les crée les conditions favorables à l'émergence et à l'implantation des résistances.

Pour comprendre la diffusion dans les populations, il faut considérer que l'exposition des individus est double : exposition aux antibiotiques et exposition aux bactéries résistantes *via* la transmission inter-individuelle ; transmission qui peut être inter-humaine, inter-espèce (entre les hommes et les animaux), mais aussi entre l'homme et les plantes.

Si on considère un trio bactérie-antibiotique-mécanisme de résistance, ces deux facteurs sont *a priori* indépendants. La transmission des bactéries résistantes amène à considérer la question du risque lié à l'environnement, c'est-à-dire l'environnement social (malades hospitalisés, enfants en crèche, personnes âgées en collectivité...) et les pratiques qui lui sont associées (hygiène, isolement des porteurs de bactéries résistantes, habitudes alimentaires, déplacement des individus...), mais aussi à l'environnement physique qui peut avoir une influence sur les contacts directs ou indirects entre les individus voire l'environnement naturel (élevage d'animaux ou cultures exposées aux antibiotiques, organisme génétiquement modifié). Le risque de devenir porteur d'une bactérie résistante n'est pas le même selon que l'on se trouve au sein d'une population dans laquelle le taux de résistance est élevé ou non, mais il dépend aussi de la probabilité de contact entre les individus de la population. L'exposition de la population à l'antibiotique considéré est liée aux habitudes de prescription, à la nature des pathologies rencontrées, et éventuellement à la sensibilité des bactéries pathogènes à d'autres antibiotiques. Par exemple, l'augmentation de l'exposition des populations hospitalisées aux glycopeptides est très clairement la conséquence d'une modification de la sensibilité aux β -lactamines des flores bactériennes (*staphylococcus aureus* et enterocoques) au sein des services hospitaliers.

Mais ces deux facteurs (antibiotique et transmission) interagissent l'un avec l'autre et c'est de cette interaction que naît le risque évolutif de la résistance de cette bactérie à cet antibiotique. Il ne peut y avoir d'augmentation de la fréquence de portage de la bactérie résistante sans que les deux facteurs soient associés, sauf en faisant l'hypothèse qu'acquérir la résistance à un antibiotique confère à une bactérie une aptitude particulière à se transmettre. En effet, la diffusion des résistances bactériennes dans une population passe nécessairement par une colonisation des individus dont nous avons vu que l'exposition aux antibiotiques en était le préalable et conférerait chez les individus exposés un avantage écologique aux bactéries résistantes. L'exposition d'une population à un antibiotique constitue généralement la condition indispensable à la diffusion d'une bactérie résistante à cet antibiotique.

Les enjeux

Pour mesurer les enjeux de l'évolution des résistances

bactériennes, il est nécessaire de prendre en compte les éléments suivants :

- toutes les bactéries pathogènes pour l'homme sont concernées,
- tous les antibiotiques actuellement disponibles sont concernés,
- quels que soient les concepts, les cibles et les mécanismes d'action des futurs agents antibactériens, ils seront vraisemblablement concernés,
- la multirésistance des bactéries a pour conséquence que l'exposition à une classe d'antibiotique peut favoriser la diffusion de la résistance à une autre classe,
- dès lors qu'il y a émergence d'un mécanisme de résistance dans une population ou dans son environnement, sa disparition complète est vraisemblablement impossible,
- certains travaux expérimentaux récents montrent qu'il est possible que le coût bactérien induit par l'acquisition d'une résistance puisse disparaître, annulant le désavantage écologique des souches résistantes en l'absence d'antibiotique dans le milieu [6].

Au-delà de l'enjeu sanitaire qui est déjà tangible en termes de morbidité et de mortalité, il y a l'enjeu économique. En effet, si cette évolution n'est pas maîtrisée, il n'y aura comme réponses que celles que pourraient apporter d'hypothétiques nouveaux antibiotiques dont les coûts seront nécessairement très importants.

Cette évolution est-elle maîtrisable ?

Concernant l'émergence, les recherches de laboratoire ont clairement montré les possibilités d'échange interspécifique de matériel génétique et des travaux déjà anciens ont montré que certaines résistances bactériennes étaient susceptibles de passer de l'animal à l'homme. Le principe de précaution reste de rigueur. Ceci invite à éviter de répandre dans l'environnement un tel matériel codant pour la résistance à des antibiotiques et à ne pas exposer l'environnement (animaux, plantes) aux antibiotiques sans motif sanitaire. Si les recherches fondamentales décrivent les champs des possibles, nous restons actuellement impuissants à prédire quantitativement et géographiquement les risques d'émergence. Par ailleurs, il y a très peu d'études qui permettent de quantifier précisément ce qui est attribuable à l'émergence, à la diffusion des résistances et à l'usage des antibiotiques. Pourtant une telle quantification serait particulièrement utile pour adapter les politiques d'usage des antibiotiques aux spécificités de tel ou tel contexte environnemental. Il y a donc nécessité de développer des recherches pharmaco-épidémiologiques dans ce domaine. Cela requiert entre autre de mettre en place des systèmes d'alerte qui soient suffisamment sensibles et rapides, mais aussi de développer des systèmes d'information sur l'usage des antibiotiques dont les données puissent être mises en relation avec l'émergence de souches résistantes.

Concernant la diffusion des résistances aux antibiotiques, la maîtrise en est possible. Si l'on prend comme

critère de jugement global la prévalence ou le taux de résistance d'une espèce bactérienne à un antibiotique ou une classe d'antibiotiques, la réversibilité de la résistance a pu être démontrée. Il apparaît très clairement que la modification de l'usage des antibiotiques et la modification des conditions environnementales (diminution de la transmission) permettent de contrôler dans une population donnée l'évolution des résistances bactériennes à un antibiotique. Les expériences tant communautaires qu'hospitalières en attestent. Mais ces expériences montrent aussi que cette maîtrise requiert une volonté politique déterminée et durable et que les stratégies visant à réduire une classe d'antibiotique sans se préoccuper des autres risquent d'aboutir à des transferts de prescription et d'induire des résistances bactériennes aux antibiotiques dont l'utilisation se retrouve de fait privilégiée. Par ailleurs, les méthodologies d'évaluation qui ont généralement été utilisées dans ces expériences ne permettent pas de faire la part entre ce qui est attribuable à la modification de l'usage des antibiotiques et relatif à l'évolution naturelle d'un phénomène épidémique. Enfin, concernant les modifications de l'usage des antibiotiques ces expériences se sont pour la plupart centrées exclusivement sur une réduction de l'usage, alors que des travaux récents suggèrent que les durées et les doses d'exposition peuvent influencer le risque de portage de bactéries résistantes [7].

Accentuer la recherche et améliorer l'usage

L'évolution des résistances bactériennes est un phénomène multifactoriel mais qui n'est pas hors de contrôle. Pour maîtriser cette évolution, il convient donc d'envisager l'ensemble des facteurs qui la détermine. Dans ce domaine, comme dans les autres domaines de santé publique, la prévention s'appuie sur une estimation quantitative des risques et sur la prédiction de ces risques. Il est donc essentiel que des travaux de recherche épidémiologique soient développés dans un futur proche, afin de mieux estimer ces risques et que des travaux de modélisation soient menés afin de pouvoir prédire ces risques en fonction des facteurs d'exposition aux antibiotiques et des conditions environnementales des populations. Il est tout aussi important que des travaux rigoureux permettent d'évaluer la réversibilité de cette évolution. À ce titre, et parce que le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des antibiotiques ne peut plus se juger sans prendre en compte le risque écologique bactérien, il est essentiel que l'observation de l'utilisation des antibiotiques chez l'homme ne soit pas dissociée de l'observation des résistances bactériennes, tant à l'hôpital que dans la communauté.

Néanmoins, ce n'est pas parce que la connaissance des risques n'est pas encore optimale que l'action n'est pas possible. Concernant la maîtrise des résistances bactériennes communautaires, l'amélioration de l'usage des antibiotiques peut déjà s'envisager au regard de critères strictement cliniques. Les études récentes

montrent qu'en France, une diminution de l'antibiothérapie dans les situations d'affections respiratoires ORL présumées virales permettrait de réduire de façon tout à fait notable l'exposition aux antibiotiques [8] ceci tant chez l'enfant que chez l'adulte. La généralisation de l'utilisation des tests de diagnostic rapide dans l'angine et une réduction de la prescription dans les situations de rhinopharyngite ou de bronchite constituent donc des axes stratégiques envisageables. Dans une telle perspective, il est nécessaire de prendre en compte le fait que les mesures visant principalement à réduire les coûts à court terme ou à restreindre l'usage d'un nombre limité d'antibiotiques ne sont pas nécessairement des réponses en adéquation avec un problème de nature écologique [9].

Risque iatrogène et population âgée

Les personnes âgées constituent une population particulièrement exposée aux conséquences iatrogènes des médicaments. On les considère classiquement comme des personnes à risque.

La réalité de ce risque ne fait l'objet d'aucune controverse et a été démontrée au cours de différentes études de pharmaco-épidémiologie et de pharmacovigilance depuis de nombreuses années. Tous les travaux qui ont été entrepris confirment l'ampleur du phénomène même si on peut regretter l'absence de grandes études en population générale.

Le risque iatrogène et ses causes potentielles

Dix pour cent des motifs d'hospitalisation des personnes âgées de plus de 70 ans a pour cause un effet indésirable d'un ou plusieurs médicaments. Le taux d'événements iatrogènes augmente avec l'âge, il est deux fois plus fréquent après 65 ans qu'avant 45 ans. Dans une étude américaine [1], les patients hospitalisés de plus de 64 ans, qui ne représentaient que 27 % de la population de l'étude, cumulaient 43 % de tous les effets indésirables. Les manifestations les plus fréquentes de ces effets iatrogènes sont la déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle, l'hypotension orthostatique souvent compliquée de chute, les hémorragies digestives et les états confusionnels. Les principales classes thérapeutiques en cause sont les médicaments à visée cardio-vasculaire, les anti-inflammatoires et les psychotropes. Les conséquences en terme de santé publique sont importantes compte tenu de la fréquence du problème, de son retentissement en termes de morbidité, de déclin fonctionnel et de mortalité ainsi que des répercussions économiques et sociales.

Pour expliquer ce phénomène, le premier facteur

Joël Ankri
Médecin,
Université Paris V



incriminé est la consommation médicamenteuse. Certaines études ont montré que le nombre moyen de médicaments consommé par personne de plus de 65 ans et par jour est de 4,5 [2]. Quatre-vingt-dix pour cent de cette population prend au moins un médicament et les prescriptions médicamenteuses aux personnes âgées de plus de 65 ans (15 % de la population générale) représentent le tiers de toutes les prescriptions. Cette consommation est un facteur indéniable de risque d'accidents iatrogènes. De nombreux travaux ont montré la relation quasi linéaire du nombre de réactions indésirables avec le nombre de médicaments pris par le patient. Par ailleurs, du fait de la morbidité rencontré dans cette tranche d'âge, la plupart des médicaments consommés sont des substances à index thérapeutique étroit et exposant à une toxicité dose-dépendante (psychotropes, antihypertenseurs, digoxine, anti-inflammatoires, anticoagulants).

Le second facteur incriminé concerne les modifications physiologiques du devenir du médicament dans l'organisme âgé. Il est classique de dire que les facultés d'élimination des médicaments s'altèrent avec l'avancée en âge et peuvent avec d'autres modifications (absorption, biotransformation, affinité et sensibilité des récepteurs) concourir à accroître l'effet pharmacologique et donc les effets indésirables.

Ces modifications physiologiques associés à la polymédication augmentent le risque d'interaction médicamenteuse, source non négligeable d'effets secondaires (37 % dans une étude dont 1,7 % mettant immédiatement en jeu le pronostic vital [3]).

Quoiqu'il en soit, le fait notable, se retrouvant dans toutes les études, est l'extrême hétérogénéité de ce que l'on appelle la population âgée qui est globalement celle des plus de 65 ans.

Mais d'autres facteurs interviennent et des recherches se sont développées pour tenter d'expliquer la consommation des personnes âgées, leurs comportements vis-à-vis des médicaments ainsi que ceux des prescripteurs et les effets du système de santé.

Du côté de l'individu âgé, il a été mis en évidence des problèmes d'observance des traitements, source de complications, qui peuvent être reliés à des difficultés de communication médecin/malade, de compréhension (complexité des prescriptions, troubles de la mémoire,...), à des difficultés d'utilisation (incapacités physiques,...) et surtout de gestion de ces traitements au long cours dans le cadre des activités de la vie quotidienne de ces patients. La personnalité des sujets intervient également dans leur comportement vis-à-vis des médicaments [4].

Du côté du médecin, les facteurs qui interviennent font appel à leur conception de la santé et du vieillissement, à leur méconnaissance potentielle des phénomènes physiologiques du vieillissement et à la recherche d'une réponse médicamenteuse aux différentes plaintes du sujet et à des problèmes plus sociopsychologiques, ce qui conduit aux classiques ordonnances « fleuves ».

On a également incriminé au niveau du système, le rôle de la couverture sociale généralisée, la médecine à l'acte et l'absence de coordination des différents thérapeutes. Il existe également un rôle non négligeable de l'industrie pharmaceutique face à cette population aux multiples pathologies chroniques et totalement solvable.

Une évaluation insuffisante du médicament

On reproche souvent aux industriels un manque d'évaluation précise chez le sujet âgé du médicament au cours des différentes phases du développement précédant sa commercialisation. Cela peut être lié aux problèmes de définition de la population âgée cible qui conduit à étudier sur un groupe de sujet d'âge moyen de 55 ans un produit qui sera en majorité utilisé chez des sujets de plus de 85 ans. Une revue de la littérature récente sur des journaux médicaux à fort impact (Lancet, BMJ, etc.) a montré que seulement 4 % des articles de recherche concernait les personnes âgées, 8 % excluait les personnes âgées de façon justifiée et 35 % les excluait de façon totalement injustifiée. Enfin les 54 % restants n'établissaient pas d'âge limite [5]. Par ailleurs dans les essais thérapeutiques, quand les patients âgés sont inclus, ils ont autour de 60 ans et sont en parfaite santé [6] si bien que le résultat de ces essais ne correspond jamais au sujet âgé polypathologique et polymédicamenté que voit le praticien. Ce même auteur souligne qu'après la mise sur le marché, au lieu d'offrir une opportunité d'évaluation systématique des effets du médicament chez le sujet âgé, les systèmes de pharmacovigilance pénalisent à nouveau cette population. En effet, l'imputabilité appréciée à partir des notifications spontanées ne permet pas toujours des réponses indiscutables compte tenu de la polymédication. Seules des études systématiques ciblées pourront apporter les réponses aux questionnements des cliniciens. Certes, il existe des recommandations officielles en ce qui concerne les personnes âgées et les Agences d'enregistrement veillent, de plus en plus, à n'autoriser les médicaments que s'ils ont démontré un rapport bénéfice/risque positif sur ces populations à risque. Mais le problème clé est celui de la définition de cette population.

Les recommandations de la Conférence internationale d'harmonisation des règles d'enregistrement des médicaments définissent cette population comme âgée de plus de 65 ans tout en reconnaissant l'importance de l'étude du médicament chez les sujets de plus de 75 ans et présentant des pathologies associées. Cette sous-population, au cours des essais, doit être en nombre suffisant pour permettre des comparaisons de l'effet du médicament avec les patients plus jeunes. Pour les pathologies dont peut également souffrir le sujet âgé, l'ICH propose l'étude d'au moins 100 patients âgés pour détecter d'éventuelles différences cliniquement pertinentes. Mais l'idée que les personnes âgées ne doivent pas être considérées comme formant un groupe

Bibliographie

1. Brennan TA et al, Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N. Engl. J. Med.* 1991 ; 324 : 370-6.
2. Fourier A. et al. Sociodemographic characteristics and polypharmacy in elderly people : data from the Paquid study. *Post Market Surv.* 1993 ; 7 : 291-8.
3. Manchon ND. et al. Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dans une population âgée : étude prospective concernant 639 malades. *Rev. Med. Interne* 1989 ; 10 : 521-525.
4. Ankri J. et al. Comportement vis-à-vis des médicaments et représentation de soi chez des personnes âgées souffrant de maladies chroniques. *Soc. Sc. Med.* 1997 ; 44 : 337-345.
5. Burgeja G. et al. Exclusion of elderly people from clinical research : a descriptive study of published reports. *Br. Med. J.* 1997 ; 315 : 1059.
6. Avorn J. Including elderly people in clinical trials. *Br. Med. J.* 1997 ; 315 : 1033-1034.
7. Carbonin P. et al. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical inpatients ? *JAGS* 1991 ; 39 : 1093-1099.
8. Woodhouse KW et al. Who are the frail elderly ? *Quart J Med* 1988 ; 68 : 505-6

homogène et que les sujets sélectionnés doivent refléter l'éventail des âges et des pathologies a encore du mal à faire son chemin. Il devrait être obligatoire que tout médicament susceptible d'être utilisé pour un traitement de fond chez la personne âgée fasse l'objet d'études spécifiques d'efficacité, d'interaction médicamenteuse et d'inocuité à long terme.

Comment limiter ce risque ?

Face à ce risque, plusieurs mesures de santé publique peuvent être prises : former les professionnels et informer la population, tenter de développer des alternatives à la prise en charge des problèmes de santé des personnes âgées, développer les études d'évaluation du médicament et des stratégies thérapeutiques et améliorer le système de vigilance. Ou prendre des mesures coercitives : limiter les indications des médicaments en fonction de l'âge : soit parce qu'un risque important a été noté chez le sujet âgé, soit parce que le médicament n'a été étudié que chez le sujet âgé, soit parce qu'il n'a pas été évalué du tout dans cette population.

Mais l'âge en soi est-il un facteur de risque ?

Toutes les études montrent l'augmentation du risque avec l'âge chronologique. Ce facteur est également connu comme facteur de risque de mortalité, de déclin fonctionnel, etc.

Mais utiliser un âge-seuil a quelles conséquences ? Outre le côté amusant de se demander ce qui se passera le soir de l'anniversaire des 65 ou 70 ans, quelle perte de chance de ne pas utiliser un médicament efficace chez un sujet ? Quel risque prend-on chez ce sujet ? Quelle conséquence médico-légale pour le prescripteur s'il y a problème ?

En effet l'utilisation de la variable « âge », si commode parce que facile à utiliser, n'est pas sans conséquences. De plus, les rares études qui ont essayé de démontrer si l'âge en soi était un facteur de risque sont revenues négatives. En ajustant la courbe de l'effet iatrogène avec l'âge sur la consommation de médicament, on ne retrouve plus l'effet de l'âge. De même, dans l'analyse multivariée d'une étude analysant l'incidence et les facteurs de risque des effets indésirables médicamenteux [7], il a été montré que l'âge n'était pas un facteur de risque indépendant de ces effets. Par contre, le nombre de médicaments, le nombre de problèmes médicaux, la durée d'hospitalisation, la consommation d'alcool constituaient des facteurs de risque nets. Il apparaît ainsi que l'âge ne permet pas à lui seul de définir la population à risque et que les facteurs comme les problèmes de santé et la consommation médicamenteuse sont plus explicatifs des effets iatrogènes observés. C'est donc plus en termes de fragilité qu'il faudrait définir cette population qu'en termes d'âge. Pourquoi ne pas permettre un traitement antibiotique chez un sujet valide ne présentant pas de pathologie autre sous le seul prétexte qu'il a 80 ans ? Pourquoi ne pas demander ? Puisque tout le monde

s'accorde à reconnaître l'hétérogénéité de la population âgée, des études pré-AMM sur des populations « fragilisées » en termes d'autonomie fonctionnelle, de fonctions supérieures, d'état nutritionnel et de situation sociale. C'est ce sujet-là qui est le plus particulièrement exposé au risque iatrogène médicamenteux [8]. Tout un travail de réflexion devra être entrepris pour bien définir cette population et développer les études dans ce cadre. Les thérapeutes auront alors des réponses à leurs questions.

Ainsi, par l'action au niveau des différents déterminants de la surconsommation médicamenteuse, par la précision des différentes stratégies possibles chez les sujets « fragilisés » (indication, posologie, durée du traitement,...) et par l'accentuation du réflexe de vigilance des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers), on pourra réduire le risque iatrogène et peut-être améliorer la qualité de vie de cette population dite âgée.

Médicament et bénéfice thérapeutique

L'efficacité d'une thérapeutique est une notion quantitative. L'essai clinique estime cette intensité. C'est un instrument de mesure sans biais lorsqu'il est correctement manié. La méta-analyse de tous les essais randomisés consacrés à une thérapeutique fournit la meilleure mesure car celle-ci est fondée sur toutes les informations disponibles. Cette quantité est représentée par des indices d'efficacité qui sont tous issus des mêmes nombres mais qui ne fournissent pas les mêmes informations.

Risque relatif et différence du risque : que révèlent ces notions ?

Pour un événement morbide donné, r^c et r^t étant respectivement le risque de l'événement chez les sujets non traités (risque « spontané ») et le risque lorsqu'ils reçoivent la thérapeutique « t », les essais cliniques et la méta-analyse de ces essais apportent une estimation *a priori* sans biais de ces deux risques. L'efficacité d'une thérapeutique est le plus souvent mesurée par le risque relatif, leur rapport $RR = r^t/r^c$. L'intérêt de cet indice est d'être constant, au moins sous certaines conditions, pour une thérapeutique donnée. Il devrait donc aider le médecin à choisir le traitement le mieux adapté au patient et au décideur de santé à sélectionner les thérapeutiques « intéressantes », par exemple celles qu'il convient de rembour-

Jean-Pierre Boissel

Professeur des universités, praticien hospitalier, chef de service de pharmacologie clinique

Michel Cucherat

Médecin, assistant hospitalier universitaire

Hôpitaux civils de Lyon



ser. En fait rien ne serait plus fallacieux que de ne considérer que le risque relatif.

D'abord il n'est pas toujours constant [1]. Sa constance suppose que le rapport r^1/r^0 ne varie pas, ou encore que la relation entre les deux risques soit une droite qui passe par l'origine des axes. Rien dans ce que l'on sait du mécanisme d'action des thérapeutiques médicamenteuses ou autres ne justifie l'hypothèse que ce soit toujours le cas. Bien que les cas explorés soient encore en nombre restreint, on a observé des relations qui ne correspondaient pas à cette situation.

En outre, pour le patient, le risque relatif ne représente pas le bénéfice qu'il peut attendre du traitement.

Variation du bénéfice en fonction du risque de base

Le bénéfice thérapeutique individuel s'exprime mieux par la différence de risque $\Delta = r^c - r^t$ ou bénéfice absolu. Cette quantité représente bien ce que la patient est en droit d'attendre du traitement. La valeur Δ exprime la réduction de risque due au traitement. Or Δ augmente avec r^c pour deux types de raison : purement mathématique et de nature biologique [2]. Ainsi un sujet bénéficiera d'autant plus du traitement que le risque spontané r^c est plus élevé. Cette loi trouve une application pratique particulièrement dans le domaine cardio-vasculaire : les facteurs de risque y sont assez bien connus et nous disposons de thérapeutiques dont l'efficacité et la sécurité sont bien connues. C'est ainsi que l'on aboutit au paradoxe apparent que la meilleure prévention du risque d'événements cardio-vasculaires corrélés à l'hyperglycémie chez le diabétique non insulino-dépendant et hypertendu est la prise de diurétique. Cette loi explique aussi que le traitement antihypertenseur, pour rester dans ce domaine, est d'autant plus bénéfique pour le patient que celui-ci est âgé (dans une plage d'âge assez large). C'est encore elle qui justifie l'abstention de l'aspirine en prévention cardio-vasculaire primaire [3]. Une autre expression, qui possède les mêmes propriétés que le bénéfice absolu mais apporte une autre vision du même problème est le nombre de sujets à traiter (NST) [4]. C'est l'inverse du bénéfice absolu, celui-ci étant exprimé en fréquence et non en pourcentage. Il indique le nombre de sujets qu'il faudra traiter pour éviter un événement. Comme le bénéfice relatif, il varie avec le risque de base. Son interprétation est plus difficile qu'on pourrait le croire. Cet indice donne en effet l'impression que l'on pourrait isoler le patient qui seul va bénéficier du traitement parmi les

NST. C'est une vision erronée du problème : le NST est un indice statistique, qui ne peut être interprété en toute rigueur que comme si chaque patient gagnait un peu, le total aboutissant à un événement épargné pour NST patients traités.

La loi de variation du bénéfice absolu avec le risque de base permet de comprendre pourquoi on doit éviter de comparer les bénéfices (individuels ou collectifs) de deux thérapeutiques simplement en juxtaposant leurs risques relatifs, ou, *a fortiori*, les bénéfices absolus observés dans les essais. Cette loi est très générale et ne précise pas le mode de variation pour un traitement donné. Le concept de modèle d'effet doit, en théorie, permettre d'approcher la variation en question pour chaque thérapeutique. La finalité de cette opération est la prédiction individuelle du bénéfice attendu. L'enjeu est donc considérable. C'est aussi le moyen de définir au mieux la population cible de la thérapeutique [5]. Malheureusement, en partie pour des raisons réglementaires, il est difficile aujourd'hui d'accéder au modèle d'effet car il faudrait, outre les méthodes appropriées qui commencent à apparaître, disposer des données [6].

Un exemple d'application à travers trois études de prévention

Le tableau 1 présente les résultats de trois essais thérapeutiques : 4S, West of Scotland (WOSCOP), et ISIS 2. Les deux premiers ont étudié la prévention de la morbi-mortalité liée aux maladies cardiaques ischémiques par des médicaments hypolipémiants de la classe des statines, 4S en prévention secondaire (la population éligible était constituée par les sujets ayant présenté un premier infarctus du myocarde), l'essai West of Scotland en prévention primaire. Le troisième essai évaluait la fibrinolyse intraveineuse à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Dans ces trois essais le critère de jugement était la mortalité de toutes causes et les patients du groupe contrôle recevaient un placebo.

Effets du risque de base

Les risques relatifs obtenus dans ces trois études sont similaires. Cependant, les risques de base observés dans les groupes contrôles sont très différents. Dans 4S le risque de base est deux fois supérieur à celui de West of Scotland et proche de celui d'ISIS2. Ce qui explique les différences des valeurs de risque et de NST.

tableau 1

Essais	Groupe de contrôle			Groupe traité			durée	RR	Δ	NST
	Décès	%	Effectif	Décès	%	Effectif				
4S	256	11,5 %	2 223	182	8,2 %	2 221	4,9 ans	71 %	3,3 %	30
WOSCOP	135	4,1 %	3 293	106	3,2 %	3 302	5,4 ans	78 %	0,9 %	112
ISIS 2		12,0 %	8 595		9,2 %	8 582	5 sem.	77 %	2,8 %	36

En prévention primaire (West of Scotland), il est nécessaire de traiter avec une statine un nombre de patients 3,5 fois supérieur à celui nécessaire en prévention secondaire pour éviter un décès, du fait d'un risque de base trois fois moindre. Par contre, le bénéfice de la fibrinolyse à la phase aiguë de l'infarctus possède une valeur de NST identique à celle de la prévention secondaire, car les risques bruts de base ont des valeurs proches.

Effets de temps

Remarquons que la période de référence du risque de base est de 5 semaines pour ISIS2 tandis qu'elle est de 4,9 ans pour 4S. Le temps intervient dans la comparaison par l'intermédiaire de deux facteurs : le coût du traitement et le risque de base (donc le bénéfice absolu ou le NST). En faisant des hypothèses, d'ailleurs pas forcément faciles à vérifier, on calcule que pour aboutir au même bénéfice absolu que celui observé dans 4S (3,3 %), faudrait traiter en prévention primaire avec la même statine pendant 15,3 ans (alors que l'essai WOSCOP n'a duré que 5,4 ans). Le coût du traitement serait alors multiplié par le rapport des durées. On conçoit l'intérêt de pouvoir standardiser les indices sur la durée du traitement en s'appuyant sur les mêmes hypothèses. Mais ceci ne permettrait pas de comparer la fibrinolyse avec les statines, puisque le traitement fibrinolytique est « instantané ». On pourrait encore standardiser sur le risque de base, en imaginant un « patient standard », dont le risque serait, par exemple, $r^c = 5\%$. En fait cela reviendrait à comparer les risques relatifs. Ce ne serait valide que si les modèles d'effet des traitements étaient différents. C'est une autre histoire qui s'ouvre là et qui nous entraînerait trop loin.

Une autre intervention du facteur temps mérite d'être signalée. Elle dépend de l'âge des sujets. Les patients concernés par la prévention primaire sont plus jeunes que ceux concernés par la prévention secondaire. Donc la durée de traitement par une statine sera plus longue dans le premier cas, puisque les médecins n'arrêtaient pas un traitement de prévention cardio-vasculaire sauf si un effet indésirable survient. Cette durée plus longue peut conduire à un bénéfice absolu plus grand mais toujours pour un coût plus élevé.

Quels bénéfices pour la société ?

L'analyse ci-dessus a été envisagée du point de vue du patient. Quel autre facteur intervient dans une optique de santé publique ? La prévalence de la maladie. On accède alors au nombre d'événements que l'on pourrait éviter si tous les sujets atteints de la maladie ou à risque étaient traités, et l'on peut comparer les bénéfices à coûts égaux pour la société (par exemple). À partir des données du tableau, comparons l'impact de la prévention primaire avec une statine et celui de la fibrinolyse. Pour cela, supposons que l'incidence des sujets type WOSCOP dans la population générale soit

de 100 000 et que celle de l'infarctus du myocarde soit de 50 000. Supposons en outre qu'un traitement thrombolytique coûte autant qu'une année de traitement par statine. Administrer un fibrinolytique aux 50 000 sujets atteints d'infarctus est donc équivalent en termes de dépenses à traiter six mois les 100 000 sujets de la population cible des statines en prévention primaire. Quels sont les gains espérés respectifs à coûts égaux ? 1 400 décès épargnés avec la fibrinolyse contre... 1 avec les statines.

Si les médecins ne traitent avec les statines que les sujets les plus à risque, qui représentent 7 % de l'ensemble avec la distribution (imaginaire mais vraisemblable) des risques de base en situation de prévention primaire, les dépenses affectées au traitement fibrinolytique permettraient de les traiter sept ans pendant lesquels on éviterait 83 événements.

Les manipulations calculatoires ci-dessus ne doivent pas être prises au pied de la lettre car elles ont impliqué des hypothèses dont certaines ont peu de chance d'être vérifiées. Elles supposent que le risque de base sur une même période est indépendant de l'âge du sujet, ce qui est évidemment faux. Elles supposent aussi que l'effet du traitement est constant dans le temps. Ceci est probablement faux. Outre que l'on peut imaginer que l'observance, surtout en prévention primaire, ne restera pas identique chez tous les patients à mesure qu'ils prennent de l'âge, il a été observé au moins dans une situation que l'efficacité d'un traitement pharmacologique de l'hypertension artérielle variait au cours du temps et que cette variation dépendait de l'objectif thérapeutique considéré [7].

Malgré ces limitations, ces exemples montrent que l'on ne saurait limiter l'exploration de l'efficacité d'une thérapeutique aux dimensions consignées dans le cadre restreint d'un essai clinique. Lorsqu'on cherche à dépasser ce cadre, on se heurte à la nécessité d'extrapoler à partir de données insuffisantes et de modèles dont la pertinence n'a pas été vérifiée.

Après avoir identifié les quelques modalités imaginables de l'effet instantané d'une thérapeutique, on peut par simulation explorer les possibilités d'évolution du bénéfice au cours du temps selon le mode d'action du traitement [8]. On s'aperçoit de l'extrême diversité des cas de figure possibles et de l'absence de relation entre les évolutions et les risques relatifs ou bénéfices absolus mesurés par les essais cliniques. Le seul moyen dont nous disposons aujourd'hui pour explorer, bien imparfaitement d'ailleurs, l'évolution à long terme de l'efficacité des traitements chroniques est la méta-analyse sur données individuelles [9].

Les deux leçons à tirer des développements ci-dessus sont d'une part l'impossibilité de résumer l'efficacité d'un traitement en un seul indice, et d'autre part que l'évolution au cours du temps de l'effet attendu est complexe, dépendant probablement du traitement considéré et ne peut être déduite des indices classiques calculés à partir des résultats tabulés des essais. ■

Bibliographie

1. Boissel JP, Collet JP, Lièvre M, Girard P. Art effect model for the assessment of drug benefit : example of antiarrhythmic drugs in postmyocardial infarction patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993 ; 22 : 356-63
2. Boissel JP, Gueyffier F, Haugh MC. Response to « Inclusion of women and minorities in clinical trials and the NIH revitalization act of 1993 -- the perspective of NIH clinical trialists ». *Controlled Clinical Trials* 1995 ; 16 : 286-8
3. Boissel JP. Individualizing aspirin therapy for prevention of cardiovascular events. *Jama* 1998 ; 280 : 1949-50
4. Chatelier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard J, Degoulet P. The number to treat : adinically uselilil nomogram in its proper context. *BMJ* 1996 ; 312 : 426-9
5. Collet JP, Boissel JP and the Validata Group. Sick population-treated population : the need for a better definition. *Eur J Clin Pharmacol* 1991 ; 41 : 489-491
6. Haugh MC, Boissel JP, Bossard N, Gaydarova M, Gueyffier F, Maupas J, Strang N. Clinical Trial Registries : A cornerstone in the assessment and dissemination of medical knowledge. Feasibility of clinical trial registries in Europe. In : *European Medicines Research*. Fracchia GN Ed. IOS Press 1994 : 353-359
7. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock SJ, Boissel JP. Assessing treatment-time interaction in clinical trials with time to event data : a meta-analysis of hypertension trials. *Stat Med* 1998 ; 17 : 2883-2903
8. Cuherat, résultats non publiés, 1998
9. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Coope J, Cutler J, Ekbohm T, Fagard R, Friedman L, Perry HM, Pocock S, Prineas R, Schron E. INDANA : a meta-analysis on individual patient data in hypertension. Protocol and preliminary results. *Therapie* 1995 ; 50 : 353-362.



Consommation et prescription

On connaît la consommation de médicaments grâce à différentes sources publiques et privées. De ces bases de données sont issus des indicateurs qui permettent une évaluation assez précise des prescriptions et de la consommation.

En 1997, la consommation de produits pharmaceutiques dépassait 134 milliards de francs et représentait 18,4 % de la consommation médicale totale.

Comptes de la santé, Sesi, logiciel Éco-Santé France. Paris, Credes, 1998

Sa croissance moyenne est de l'ordre de 5 % par an depuis 1990. Elle représente 1,6 % du produit intérieur brut, ce qui classe la France au 2^e rang des pays de l'OCDE largement devant ses voisins européens [1].

Son importance dans la pratique médicale, son poids dans la consommation médicale rendent la connaissance de ce secteur indispensable. De nombreux outils se sont donc développés autour de sa mesure. Leurs objectifs sont multiples, connaître, maîtriser, rembourser, expliquer... et les indicateurs qui en sont issus rendent compte chacun d'un des aspects de ce secteur.

L'objectif de cet article est de présenter les bases de données sur le médicament existant en France et les indicateurs qui en sont issus. La première partie est consacrée à la description des principales sources publiques et privées d'information. Dans une deuxième partie, nous utiliserons quelques-unes de ces sources pour brosser un tableau de la consommation et de la prescription des médicaments en France.

Des sources diverses et complémentaires

Les bases de données sur le médicament sont relativement nombreuses et diversifiées [2, 3]. Les informa-

tions qu'elles contiennent, recueillies aux différentes étapes du circuit du médicament ne sont pas comparables, et l'utilisation qu'il est possible d'en faire varie donc selon les bases.

Toutes ne sont pas non plus accessibles. Un grand nombre d'entre elles sont en effet produites à des fins commerciales. Elles appartiennent à des sociétés privées dont les principaux clients sont l'industrie pharmaceutique. Les informations diffusées sur leur contenu sont souvent assez restreintes et les exploitations publiées se limitent généralement à des résultats assez globaux. De ce fait, la liste que nous donnons est pro-

Catherine Sermet
Maître de recherche,
Credes

bablement incomplète, limitée à celles qui sont les plus connues ou dont certains résultats sont diffusés dans la presse spécialisée (lire pages 48 et 49).

Le médicament en chiffres

Un chiffre d'affaires pour l'industrie de 143 milliards de francs

En 1998, selon le Snip [6], le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique française était de 143 milliards de francs, en prix fabricant hors taxes : 44 milliards étaient destinés à l'exportation et 99 milliards au marché intérieur français.

Au sein de ce marché français, le chiffre d'affaires des spécialités vendues aux hôpitaux est de 15 milliards, le solde, soit 84 milliards se répartissant en 76 milliards de médicaments vendus aux grossistes répartiteurs et 9 milliards de médicaments vendus directement aux pharmaciens d'officine.

Et une consommation des ménages de 129 milliards de francs

En 1996, selon les comptes nationaux de la santé, la consommation pharmaceutique de ville s'élevait à 129 milliards de francs, soit 2 216 francs par personne et par an¹. Cette consommation totale comprend les produits pharmaceutiques, les produits sanguins, les préparations magistrales et les honoraires spéciaux des pharmaciens d'officine. Selon le Snip, les seuls médicaments, c'est-à-dire les produits avec AMM, ont représenté la même année un peu moins de 123 milliards de francs. Soulignons qu'une partie de ces ventes réalisées en officine est consécutive à une prescription hospitalière. Elles correspondent à environ 5 % du marché².

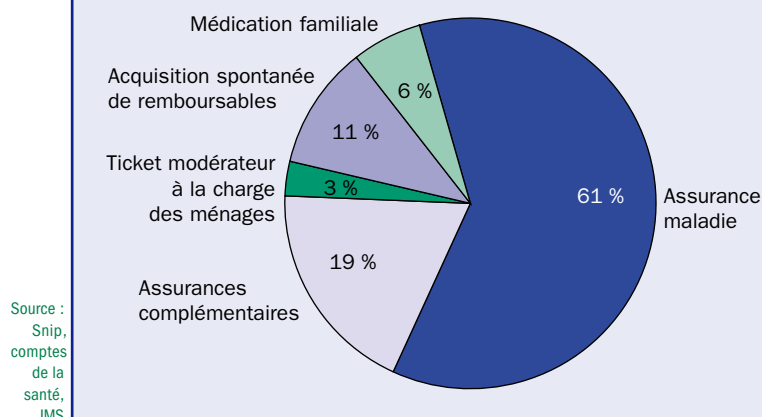
Le financement des dépenses de pharmacie est assuré pour sa majeure partie par l'assurance maladie, avec près de 61 % des dépenses. Les assurances complémentaires, qui protègent 84 % des ménages, couvrent 19 % des dépenses. Enfin, la part revenant aux ménages atteint 20 % des dépenses, elle comprend l'automédication, 17 %, et le ticket modérateur des ménages, 3 %. Ce dernier correspond à la part payée par les personnes non couvertes par une assurance complémentaire et ne bénéficiant pas de l'exonération du ticket modérateur. En 1996, les remboursements de l'assurance maladie pour les médicaments, tous régimes confondus, atteignaient 75 milliards de francs et la dépense reconnue, c'est-à-dire le montant total présenté au remboursement était de 103 milliards de francs.

L'automédication, c'est-à-dire les médicaments achetés à la pharmacie sans prescription médicale, se scinde en deux composantes : l'acquisition spontanée de

médicaments remboursables représente 6 % des dépenses tandis que l'acquisition de spécialités non remboursables, ou médication familiale, représente 11 % des dépenses. La part du médicament familial en France est inférieure à celle de la plupart des pays d'Europe [7] et elle semble baisser régulièrement (-5,7 % entre 1997 et 1998) (figure 1).

figure 1

Le financement des dépenses de pharmacie, France 1996



La consommation pharmaceutique augmente avec l'âge

Les données des enquêtes auprès des ménages, enquête 1991-1992 sur la santé et les soins médicaux de l'Insee [8] et enquêtes sur la santé et la protection sociale du Credes [9, 10], sont les principales sources associant informations précises sur le consommateur et sur les médicaments. Ce sont ces données qui sont utilisées ici. Sont également utilisés les résultats issus de l'appariement entre l'enquête « santé protection sociale » de 1992 et les informations sur les prestations contenues dans l'échantillon permanent d'assurés sociaux de la Cnamts (Epas).

En 1997, en un mois, 36 % des personnes ont acquis au moins une fois de la pharmacie. La consommation moyenne par individu était de 2 boîtes et la dépense de 91 francs.

La consommation pharmaceutique varie fortement avec l'âge : élevée chez le très jeune enfant, puis relativement basse jusqu'à 40 ans, elle croît régulièrement à partir de cet âge. Au-delà de 80 ans, le nombre de boîtes acquises par personne est le double de celui des enfants de moins de 2 ans. En dépenses, la croissance selon l'âge est proche de celle observée en nombre de boîtes. Il faut souligner la très forte consommation des personnes âgées. En effet, alors que les 60 ans et plus représentaient, en 1992, 19 % de la population totale, leur dépense pharmaceutique correspond à 46 % de la dépense pharmaceutique totale.

1. Comptes nationaux de la santé, Sesi.

2. soit 3,8 milliards de francs en prix d'achat grossiste hors taxes.



secteur public

1 L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

La base de l'Assaps est réalisée à partir des déclarations fiscales obligatoires des titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM), dans le cadre de la taxe sur les spécialités pharmaceutiques (article L 602 du Code de la santé publique). C'est une banque de données exhaustive. Elle comporte les médicaments vendus à l'hôpital et en officine, remboursables ou non ; elle comprend également les produits homéopathiques et les produits sanguins stables. Elle existe depuis 1978 et est informatisée depuis 1983. Les informations disponibles sont la présentation pharmaceutique (code CIP), le nombre d'unités vendues par secteur de distribution (officines, grossistes ou hôpital), valorisées par les laboratoires au prix de production hors taxes.

2 Les données du bureau des transferts sociaux

La base « Pharmacie » gérée par le bureau des transferts sociaux (BTS) [4] de la direction de la Prévision couvre les médicaments remboursables de 1980 à 1995. Elle ne contient pas les médicaments destinés au secteur hospitalier et les « non-remboursables ». On dispose des quantités de médicaments vendues, des prix à la production et à la consommation, de leur classe thérapeutique, du laboratoire fabricant, du taux de remboursement et de l'année d'obtention de l'AMM. Comme la base de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, les données proviennent des déclarations fiscales des laboratoires à la direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes. Elles sont complétées par des informations issues du Vidal.

4 Les données de l'Acoss

L'Agence centrale des organismes de sécurité sociale (Acoss) dispose de données des chiffres d'affaires trimestriels pour tout le secteur du médicament remboursable. Ces données sont ventilées par laboratoire et par grossiste. Elles sont recueillies à des fins fiscales. Les données de vente des grossistes aux officines sont transmises par la Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique (CSR) puis elles sont adressées à l'Acoss. Le chiffre d'affaires est exprimé en prix grossiste hors taxe et prend en compte les remises et les ristournes. Depuis 1997, les ventes directes sont également soumises à cette contribution à l'Acoss, et les

données sont directement transmises par les laboratoires.

Par définition ce fichier ne couvre que le médicament remboursable, seul assujéti à la contribution à l'Acoss.

Les données du Sessi (services des statistiques industrielles)

L'intérêt pour ces données qui permettent une approche de la production nationale s'est affaibli ces dernières années en raison de l'internationalisation croissante du secteur du médicament.

- *L'enquête mensuelle de branche* (EMB) permet un suivi de la production de produits pharmaceutiques à usage humain ou vétérinaire. Elle concerne les entreprises de plus de 20 salariés et fournit le chiffre d'affaires des laboratoires avec les rubriques suivantes : ventes aux grossistes, ventes directes, ventes aux hôpitaux, exportations et ventes de produits vétérinaires. Elle ne comporte pas le caractère remboursable ou non, elle contient toutes les exportations parallèles, elle ne comprend pas les petits laboratoires assez nombreux en France.

- *L'enquête annuelle d'entreprise* (EAE) permet de reconstituer les comptes des entreprises.

- *L'enquête annuelle de branche* (EAB) publiée pour satisfaire aux obligations communautaires n'a que peu d'intérêt en raison d'un poste de la nomenclature qui regroupe 60 % de la production.

Les données de l'assurance maladie

15 La Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) réalise *évaluation mensuelle des dépenses de médicaments remboursables* globale et par taux de remboursement. Les valeurs sont exprimées en prix publics toutes taxes comprises et publiées en date de liquidation. Cette source ne comprend que les médicaments remboursables effectivement présentés au remboursement au régime général.

- Les informations issues de l'Échantillon permanent d'assurés sociaux (Epas). L'Epas est une base de données portant sur un échantillon de 1/2000^e des assurés du régime général (Cnamts). Il contient des informations sur l'âge, le sexe, la spécialité du producteur de soins, la date des soins et les flux monétaires (débours du consommateur, montant remboursé, taux de remboursement). La nature précise du médicament acheté n'est pas connue pour le moment.

- Le SNIR est un système national d'information qui permet de recueillir et d'agrèger l'activité libérale des professions de santé ayant donné

lieu à remboursement par les caisses maladie. Concernant la pharmacie, cette base contient la somme payée par l'assuré pour les médicaments remboursables.

- La montée en charge progressive de la télétransmission et donc du codage des médicaments permet actuellement la construction de nouvelles bases de données et parmi elles, les tableaux de bord de suivi de la pharmacie. Cette base contiendra le code CIP, la classe thérapeutique, le montant remboursé, la base de remboursement, et des informations sur le consommateur (sexe et âge, exonération du ticket modérateur).

- Les enquêtes ponctuelles de l'assurance maladie ne peuvent pas toutes être citées dans le cadre de cet article tant elles sont nombreuses au niveau local et national. Citons toutefois l'enquête nationale sur la pharmacie de mai 1993. Il s'agit d'un échantillon national représentatif au 1/48^e des ordonnances de médicaments présentées au remboursement entre le 10 et le 15 mai 1993 (128 000 ordonnances).

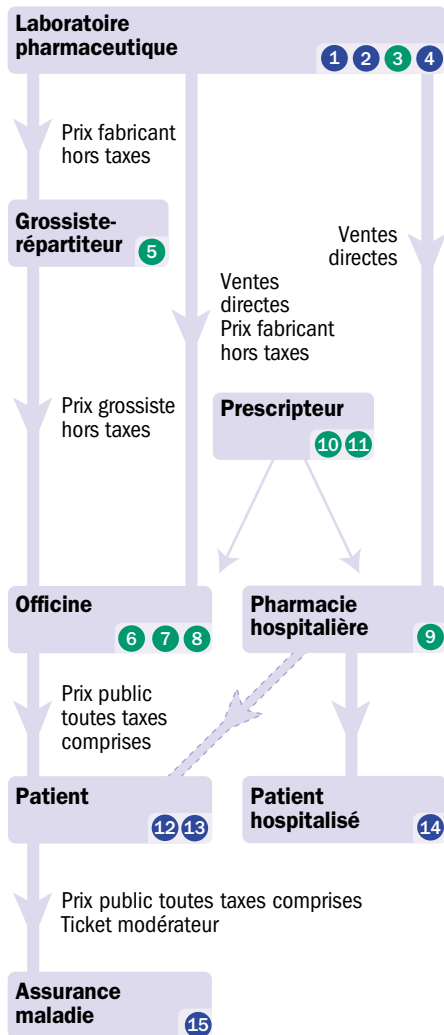
Les enquêtes auprès des ménages

12 L'enquête décennale sur la santé et les soins médicaux (ESSM). Réalisée tous les 10 ans par l'Insee en collaboration avec le CreDES, la dernière édition de cette enquête date de 1991-1992. Elle permet de recueillir sur une période de trois mois toutes les acquisitions de produits pharmaceutiques, prescrits ou non, remboursables ou non. Les limites de ce type d'enquête sont liées aux omissions et à la non-participation de personnes très malades qui engendrent une sous-estimation de la consommation, ainsi qu'à son caractère très ponctuel (tous les 10 ans).

13 L'enquête sur la santé et la protection sociale (ESPS). Bien que réalisée par un centre de recherche de statut privé, l'enquête sur la santé et la protection sociale, par les possibilités d'accès à son contenu et la diffusion des exploitations qui en sont issues, peut être assimilée aux bases de données du secteur public. Elle est réalisée annuellement par le CreDES depuis 1988 auprès d'un échantillon d'environ 10 000 personnes représentatives des ménages comportant au moins un assuré au régime général, à la Canam et à la MSA. Cette enquête recueille l'ensemble des consommations pharmaceutiques sur une période d'un mois.

Dans la version de 1996 se trouve également une première approche de la consommation vue sous l'angle de l'absorption avec une interrogation sur la consommation pharmaceutique de

Les principales informations statistiques sur le médicament



secteur privé

- La Cegedim offre une série de produits et en particulier :
 - *Icomed* (Institut de la communication médicale) mesure le comportement de prescription des médecins par rapport aux 800 médicaments les plus vendus et aux nouveautés apparues dans l'année, par le biais d'un questionnaire annuel.
- 10 - *Thalès* enregistre l'activité quotidienne d'un échantillon de 600 médecins généralistes libéraux informatisés. Cet outil permet des études épidémiologiques, économiques et de marketing grâce en particulier au suivi des patients.
- 3. Le Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques (Gers) est un Groupement d'intérêts économiques regroupant 250 laboratoires pharmaceutiques. Il propose un grand nombre de produits parmi lesquels :
 - *Pharmagers* est une base de données mensuelles de toutes les ventes au marché français, destinées à la ville et à l'hôpital. Le Gers recueille des statistiques de vente en unités, qui sont ensuite valorisées pour obtenir des données de chiffre d'affaires par spécialité. Cette base est quasiment exhaustive. Pour les ventes transitant par les grossistes répartiteurs, le Gers récupère les factures que les grossistes adressent aux officines et les valorise au prix fabricant hors taxes. Pour les ventes directes, ce sont les laboratoires qui transmettent leurs factures au Gers et la valorisation se fait au prix fabricant hors taxes augmenté de la marge des grossistes (10,74 %). Cette méthode conduit à une surévaluation des ventes directes.
 - *Topgers* : cette base fournit les chiffres d'affaires mensuels des laboratoires pharmaceutiques sur la base du volontariat (90 %). Elle ne fournit que des données globales et n'est pas exhaustive. Elle sert aux laboratoires pour se positionner en termes de parts de marché.
- IMS-Health (Informations médicales et statistiques) est un producteur important sur le plan mondial d'études statistiques pour l'industrie pharmaceutique. Il commercialise de nombreux produits et un des intérêts de ses études réside dans la possibilité de comparaisons internationales.
- 6 - *Le marché pharmaceutique* (LMP) mesure les achats des pharmacies aux grossistes et laboratoires des produits avec AMM. Ce produit est basé sur les unités achetées par les officines, valorisées au prix fabricant hors taxe, quel que soit le circuit suivi par le médicament ensuite. Il s'agit des entrées en stock et cette étude est basée sur un panel de 450 pharmacies informatisées. La repré-

sentativité du panel est contrôlée tous les 6 mois, ce qui conduit à un taux de renouvellement de 4 %. Les données sont fournies mensuellement.

- 7 - *Pharmatrend* mesure les ventes aux consommateurs directement via les tickets de caisse. Il est basé sur le même panel de 450 pharmacies que *LMP*. Il s'agit des ventes à la ville et la base de données informe sur la nature de l'achat (prescrit ou non prescrit). Le prix est le prix public TTC. Il s'agit donc des sorties d'officine avec des prix à la consommation. La publication est hebdomadaire et mensuelle.
- 9 - *Le marché hospitalier* (LMH) fournit des informations sur les ventes à l'hôpital. Les informations sont recueillies à partir de 465 établissements. Leur publication est semestrielle.
- 11 - *L'Enquête permanente sur la prescription médicale* (EPPM). Le recueil d'informations se fait auprès des médecins exerçant en pratique libérale en France métropolitaine. L'échantillon annuel est de 835 médecins, enquêtés quatre fois 7 jours chacun. Sont exclus, les chirurgiens, anesthésistes, biologistes et radiologues et tous les médecins qui ne prescrivent pas de médicaments allopathiques. La publication est trimestrielle. Cette enquête permet de connaître les caractéristiques des médecins et des patients, les diagnostics ou motifs des séances et d'avoir une copie de l'ordonnance. Les résultats sont publiés trimestriellement.
 - *Mediplus* enregistre l'activité quotidienne d'un échantillon de 450 médecins informatisés. Elle permet de suivre en continu l'activité des médecins et d'obtenir des données de suivi des patients.
- 8 - *Xponent* mesure en pharmacie les ventes aux consommateurs et l'origine de la prescription des produits listés. Cette base de données repose sur *Pharmastat*, un réseau de 6 800 officines de la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF). Les données issues de ce réseau ne sont pas rendues publiques.
 - *Logimed* publie les données d'une enquête réalisée 2 fois par an par questionnaire auprès de l'ensemble des généralistes et des spécialistes (taux de réponse de 50 % environ).
- 5 - OCP France Répartition est un des grossistes-répartiteurs. Il commercialise une base de données « OCPdata » qui recense des données de ventes, en ville, aux 16 000 officines de son réseau.
 - HPR, avec sa base Prehostat, étudie les prescriptions hospitalières délivrées en ville [5]. Ce panel comporte 394 officines et a permis de recueillir 26 600 ordonnances hospitalières en 1998. Les valeurs sont calculées sur la base du prix d'achat grossiste hors taxes.

la veille de l'enquête. Cette enquête a les mêmes limites que la précédente concernant les omissions de déclarations et la non-participation des très malades.

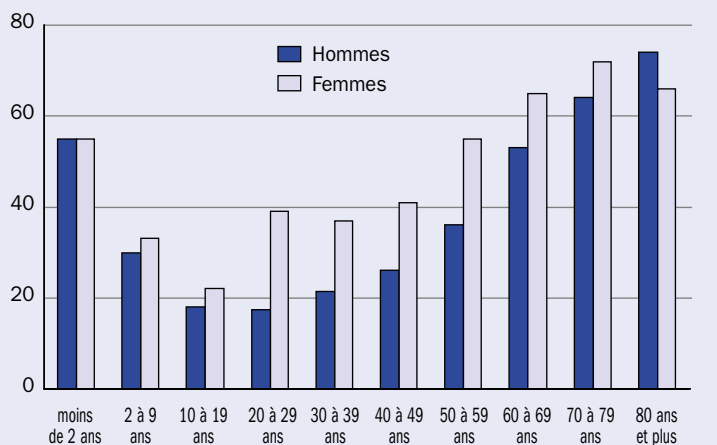
- 14 - L'enquête nationale sur les hospitalisés menée par le Credes analyse la morbidité et la consommation médicale un jour donné.



Les femmes consomment plus que les hommes, excepté chez les moins de 2 ans : dès 20 ans et jusqu'à 40 ans le taux de consommateurs est largement supérieur à celui des hommes, puis les écarts s'amenuisent mais leur consommation reste toujours supérieure (figure 2).

figure 2

Taux de consommateurs de pharmacie en un mois, selon l'âge et le sexe, France 1997 (en pourcentage)



Source :
Credes
ESPS,
1997

Catégorie sociale, activité, taille du ménage, couverture complémentaire, autant de déterminants de la consommation de médicaments

Outre la description de la consommation pharmaceutique, les enquêtes auprès des ménages permettent également de mieux comprendre les déterminants socio-démographiques de la consommation. Différents indicateurs peuvent être utilisés : les taux de consommateurs ainsi que la dépense sont estimés à partir des acquisitions de médicaments. La dépense reconnue comprend uniquement les ordonnances présentées au remboursement.

On peut ainsi constater que les taux de consommateurs de pharmacie en un mois sont plus élevés pour les cadres, les professions intermédiaires et les employés que pour la moyenne de la population. Après ajustement sur l'âge, les cadres ont un taux de consommateur supérieur de 24 % à la moyenne et les employés de 9 %. À l'opposé, les taux des agriculteurs sont inférieurs de 38 %. La hiérarchie des dépenses est différente : ce sont les employés qui dépensent le plus (+16 %) alors que la dépense des cadres est moyenne. Les dépenses les plus basses sont celles des agriculteurs (-38 %) et celles des artisans commerçants (-16 %). L'influence du chômage peut également être appréhendée par ces données : alors que les taux de consommateurs, des chômeurs sont inférieurs de 8 % à ceux des actifs, leur dépense en revanche est

supérieure de 12 %. Ce paradoxe apparent s'explique probablement par la situation financière des chômeurs qui retardent leur consommation de soins, mais qui en revanche sont plus malades que les actifs.

Les informations issues des demandes de remboursement aux caisses complètent ces informations : les cadres ont, après ajustement sur l'âge, une dépense de pharmacie présentée au remboursement inférieure de 25 % par rapport à la moyenne et celle des chômeurs dépasse la moyenne de 20 %.

Les facteurs financiers sont approchés à travers des revenus : ils sont également très importants. En un mois, le taux de consommateur de pharmacie est de 25 % pour les ménages ayant des revenus par personne inférieurs à 3 000 francs et de 46 % pour ceux ayant des revenus supérieurs à 8 000 francs. Ces écarts persistent après élimination des effets de l'âge et du sexe.

Les écarts observés selon la taille du ménage sont considérables, même après élimination des effets de l'âge et du sexe : les taux de consommateurs des personnes seules dépassent la moyenne de 46 % tandis que ceux des ménages de 6 personnes et plus sont inférieurs de 45 %. En termes de dépenses présentées au remboursement, les personnes seules dépensent 2 fois plus que la moyenne de la population, les ménages de 2 personnes, 1,7 fois plus tandis qu'à l'opposé, les ménages de 4 ou 5 personnes dépensent environ moitié moins.

Enfin, tous les indicateurs observés, taux de consommateur, dépense, dépense présentée au remboursement montrent que l'absence de couverture complémentaire maladie diminue la consommation de pharmacie. Ainsi par exemple, alors que les personnes exonérées du ticket modérateur et bénéficiant d'une couverture complémentaire ont une dépense de pharmacie présentée au remboursement, à âge et sexe égaux, 2 fois supérieure à la moyenne, celles qui n'en ont pas dépendent seulement 1,6 fois plus. Un écart du même ordre est observé entre les personnes non exonérées du ticket modérateur avec et sans assurance complémentaire (dépenses égales à 0,8 et 0,5 fois la moyenne).

Une ordonnance comporte en moyenne près de 3 médicaments et coûte 270 francs

La prescription des médecins libéraux peut être absorbée en particulier au travers des enquêtes auprès des médecins menées depuis de nombreuses années par IMS-Health. Ce sont les données de l'enquête permanente sur la prescription médicale (EPPM) de 1994 qui ont été utilisées pour cette partie [11].

En 1994, plus de 80 % des séances de médecin ont donné lieu à la prescription de médicaments. Chez les généralistes, cette prescription est particulièrement fréquente puisqu'elle concerne environ 90 % des séances. En revanche, elle est moins courante chez les spécialistes. Près de 40 % de leurs séances ne donnent pas lieu à la délivrance d'une ordonnance de pharmacie.

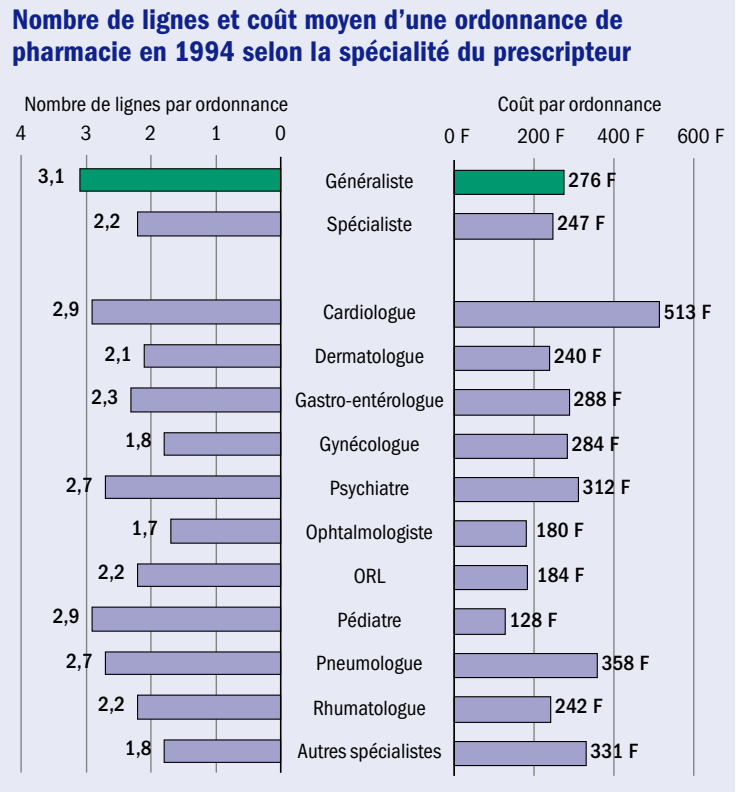
Bibliographie

1. Lecomte Th. Paris V. *Consommation de pharmacie en Europe en 1992*, Credes n° 1048, 1994
2. Domergue Ph, Rupprecht F., *Le suivi statistique du secteur du médicament*, Insee, rapport au ministre du Travail et des Affaires sociales, Insee, 1996
3. Richard O. À la base des données, ou le médicament chiffré. *Pharmaceutiques*, février 1998, n° 54
4. Lung N., Rupprecht F. Le marché pharmaceutique français : la prépondérance des produits phares. *Économie et statistiques* n° 312-313, 1998, 2/3, pp21-33
5. Albanese V. Un 3^e marché de 3,8 milliards, les ventes de ville d'origine hospitalière, *Pharmaceutiques*, mai 1999, n° 67
6. Snip, *l'industrie pharmaceutique, réalités économiques*, édition 1998, site internet du SNIP, <http://www.snip.fr/industrie/présentation/CA3.htm>

En moyenne, une ordonnance de pharmacie comporte 2,9 lignes : elle est plus longue chez les généralistes, 3,1 lignes que chez les spécialistes, 2,2 lignes. Le nombre de médicaments par ordonnance varie selon les spécialités de 2,9 pour les pédiatres et les cardiologues à 1,8 pour les gynécologues et 1,7 pour les ophtalmologues. Alors que la fréquence de prescription a augmenté entre 1983 [12] et 1994, le nombre de lignes par ordonnance est resté stable pour les généralistes, les cardiologues, les dermatologues, les gynécologues et les ophtalmologues. En revanche, il a augmenté pour les pédiatres et diminué pour les autres spécialistes.

Le coût moyen d'une ordonnance est de 270 francs. Il est de 276 francs pour les généralistes. D'importantes variations sont à noter pour les spécialistes : de 128 francs pour les pédiatres qui prescrivent des médicaments peu onéreux pour de courtes durées à 513 francs pour les cardiologues, qui prescrivent des médicaments onéreux pour de longues périodes. Chaque boîte prescrite coûte en moyenne 43 francs, un peu moins pour les spécialistes, 40 francs, que pour les généralistes, 44 francs. En francs courants, le prix moyen d'un conditionnement a été multiplié par 1,8 depuis 1983 et le coût par ordonnance par 1,9. Cette croissance n'est pas ou peu liée aux variations des prix unitaires des médicaments, mais traduit essentiellement des modifications de la structure de la prescription et notamment l'apparition de nouveaux médicaments, souvent plus onéreux (figure 3).

figure 3



Les médicaments à visée cardio-vasculaire et ceux de l'appareil respiratoire sont les plus prescrits

En 1994, les médicaments de l'appareil cardio-vasculaire représentent 17,1 % des lignes de prescription et ceux de l'appareil respiratoire, 15,4 %. Ils sont suivis par ceux de l'appareil digestif, 10,1 % et ceux du système nerveux central, 9,6 %. Cette répartition observée pour l'ensemble des médecins est très proche de celle des généralistes qui réalisent 82 % des prescriptions. Elle est très différente pour l'ensemble des spécialistes car elle est conditionnée par la fréquence de prescription, la nature plus spécifique des produits et le poids démographique des différents spécialistes.

Des points de vue différents sur le médicament

Ainsi, nous l'avons vu au travers de ces quelques chiffres sur le médicament, les nombreux indicateurs produits par ces différentes sources sur le médicament, nous permettent d'aborder le secteur du médicament selon des points de vue variés, tous complémentaires.

Les données globales sur les ventes des laboratoires ou les acquisitions des officines offrent une vue d'ensemble du marché du médicament rendant compte des volumes et des montants mis en jeu. Ils permettent aussi une approche de la nature des consommations,

de leur répartition entre prescription et automédication.

À l'opposé, les données d'enquête nous donnent un regard pointu sur les caractéristiques microéconomiques de la consommation et sur ses déterminants. Ce n'est qu'au travers de ces dernières, malgré leurs imperfections, que l'on pourra déterminer qui consomme, pour quelle pathologie, et quels sont les facteurs individuels, sociaux, démographiques, qui influencent cette consommation. Si ces données informent mal sur les niveaux absolus, elles sont en revanche indispensables pour apprécier les structures et donc les niveaux relatifs de la consommation des individus.

Le point de vue du médecin permet encore un autre abord. C'est lui qui est au centre du système et qui cristallise par sa prescription les influences de tous les autres acteurs. Il applique les référentiels de pratique, est influencé par les laboratoires, sollicité par ses patients et doit rester dans le cadre défini par la loi ou les conventions. L'observation fine de sa prescription peut nous apprendre beaucoup sur toutes ces interactions. Analyse de l'application des référentiels, pénétration des nouveaux médicaments, mesure des pratiques par pathologie, variations individuelles de la prescription, tous ces aspects et d'autres encore ne peuvent être approchés que par les enquêtes auprès des médecins. ■

7. Droit et pharmacie, Bulletin international d'informations, n° 01/99, page 27
 8. Lecomte Th. La consommation pharmaceutique en 1991. Évolution 1970-1980-1991. Credes, n° 1030, 1994
 9. Aligon A. Déterminants de la consommation médicale de ville en 1992, Tome 2 : la pharmacie et les biens médicaux. Credes, n° 1199, 1997
 10. Dumesnil S., Grandfils N., et al. Santé, soins et protection sociale en 1997, Credes, n° 1255, 1999
 11. Le Fur Ph., Le Pape A., Sermet C. La prescription des médecins libéraux en 1994, Credes n° 1212, 1998
 12. Le Fur Ph., Sermet C. Clientèle, morbidité, prescriptions en médecine libérale. Credes n° 662, 1985



Médicament et société

L'usage du médicament dépend de l'information et de la formation des prescripteurs.
Mais le médicament fait également l'objet d'une demande sociale.



Médicament et formation initiale et continue

Rationalité et irrationalité à l'origine du mésusage des médicaments

Médicaments psychotropes et individualité

Les associations, la recherche et l'accès aux nouveaux médicaments

Médicament et formation initiale et continue

Serge Gilberg
Professeur associé
de médecine
générale à la faculté
Necker

De la médecine des plantes aux médicaments, les médecins ont vu l'arsenal mis à leur disposition considérablement modifié. Les premiers médicaments efficaces datent des années trente.

Il était facile en formation initiale de présenter les principales molécules lorsqu'elles étaient peu nombreuses. Il devient plus difficile et plus complexe d'enseigner en tenant compte de l'apparition constante de nouvelles molécules. C'est pourtant d'autant plus important que les médecins disposent d'un choix beaucoup plus large. Ils doivent donc connaître les critères décisionnels et les arguments qui permettent de choisir et de critiquer. Ils doivent être préparés à prescrire, de façon adaptée, compte tenu des demandes des patients et des exigences de la collectivité.

La formation continue concernant le médicament n'a jamais été aussi importante.

Que penser des nouvelles molécules, faut-il modifier ces habitudes thérapeutiques, comment se concerter sur les résultats, comment prendre en compte la pharmacovigilance et les impératifs économiques ? Comment faire ces choix en toute indépendance compte tenu des sources d'information dont dispose le médecin ?

La formation initiale

La **pharmacologie**, dont les grandes révolutions sont postérieures à 1950, était jusqu'à il y a peu de temps la seule discipline à aborder l'étude du médicament.

Cet enseignement permet d'acquérir les bases fondamentales en début de cursus, de découvrir les molécules, les interactions, les contre-indications, les voies d'absorption et d'élimination. Il aide à acquérir la culture nécessaire pour connaître les médicaments et leur maniement usuel.

Les objectifs de cet enseignement doivent répondre à ces besoins et être adaptés à l'apprentissage de la thérapeutique au cours du tronc commun du 2^e cycle des études médicales quelque soit la discipline enseignée et quelque soit le devenir professionnel de l'étudiant.

Les enseignements des spécialités abordent à nouveau les principaux traitements qui relèvent de la discipline, avec parfois un manque de coordination entre les disciplines.

L'**enseignement de la thérapeutique**, d'apparition récente, aborde les traitements des pathologies fréquentes et prépare aux attitudes thérapeutiques adaptées en garde.

L'introduction de cet enseignement représente un progrès dans la formation médicale initiale, mais présente certaines limites.

Cet enseignement qui se veut synthétique, transversal, et plus adapté à la pratique, garde souvent un abord par classe thérapeutique ou par spécialité.

La thérapeutique concerne l'étude du médicament. Elle surdétermine le mode de pensée des étudiants

considérant que tout patient est un malade. La consultation ne saurait donc se terminer sans prescription. L'enseignement de la démarche de soins doit illustrer que le médicament est un outil parmi d'autres dans le choix d'une stratégie thérapeutique. Dans bien des situations l'écoute suffit et permet d'éviter la prescription d'un médicament.

La mémorisation et le développement de la compétence nécessitent d'apprendre la prescription dans l'application concrète, en particulier en situation de résolution de problème. Les situations fréquentes sont plus facilement rencontrées en pratique ambulatoire. Le 3^e cycle de médecine générale s'attache à favoriser cette approche.

Il faudrait toutefois intégrer dans la formation initiale sur le médicament certaines données.

Les conditions de prescription

L'approche de l'enseignement est souvent trop théorique. Les stages hospitaliers sont supposés apporter une dimension plus concrète. Mais à l'hôpital les démarches diagnostiques et thérapeutiques sont influencées par le recrutement des malades, la gravité et l'urgence de la maladie, les conditions de prescription, la nature de la relation médecin-malade. Les médicaments utilisés correspondent en général à des pathologies bien répertoriées ou au contraire rebelles aux thérapeutiques usuelles et qui nécessitent d'innover.

La plupart du temps, ces prescriptions sont faites sans l'avis du patient qui ne « négocie pas son traitement ». Les médicaments sont distribués au malade qui, en règle générale, suit son traitement. Le problème de l'observance se pose peu.

Les étudiants doivent être mieux préparés aux situations rencontrées en ville : prescription de médicaments pour soulager des plaintes ; pour soigner sans toujours avoir un diagnostic précis ; pour valider ou invalider une hypothèse diagnostique ; prescription de médicaments d'usage courant et non prescrits à l'hôpital ; sélection des produits ; choix de la forme galénique ; gestion de l'effet placebo et des effets secondaires ; refus de traitement.

Les étudiants doivent comprendre que le médicament ne peut être considéré indépendamment du prescripteur.

La prescription et la non-prescription

Le médicament est l'un des outils qui permet de soulager les multiples plaintes auxquelles le médecin est confronté. Mal préparé à identifier l'origine de la plainte, à l'écoute du patient, il répond souvent avec la seule arme qu'il pense avoir à sa disposition : le médicament.

Il est parfois confronté au refus d'un traitement ou au contraire à une demande pressante du patient pour l'obtenir (antibiotiques, antidépresseurs, etc.).

Il doit prendre en compte la représentation que le patient se fait du médicament par rapport à son expérience personnelle ou familiale.

Les médecins, agents de prescription mais aussi or-

donnateurs de dépenses, sont souvent tiraillés entre la demande du patient et celle de la société. De plus en plus le médecin est confronté à des logiques qui interfèrent dans la prescription ou la non-prescription. Le souci qualitatif vise à la prescription la plus pertinente possible, ce qui conduit aussi parfois à la limiter (antibiotiques, benzodiazépines, etc.).

La logique économique plaide souvent pour une moindre consommation.

La logique sociologique renvoie à la demande collective de « pilules » miracles en toutes situations (alopécie, impuissance, obésité, etc.) et de traitements efficaces tout de suite. La médecine subit l'effet boomerang de la perception de toute puissance. Les patients attendent du médecin et du médicament la solution rapide à tous leurs maux.

Le médicament est, aussi, ressenti comme une réponse possible aux problèmes affectifs, émotionnels, professionnels, sociaux ou environnementaux auxquels le patient est confronté.

Le médecin doit intégrer toutes ces dimensions pour concilier le bon usage du médicament avec une réponse adaptée à la problématique et à la demande du patient.

La notion de recommandations

Ce n'est qu'à partir des années soixante que la notion d'efficacité s'est imposée. Les médecins devenaient des « guérisseurs scientifiques ». Les trente dernières années ont vu une explosion des possibilités thérapeutiques. Ces innovations ont permis des progrès considérables. Toutes les gammes thérapeutiques se sont enrichies. L'exemple de prescriptions courantes comme les antibiotiques ou les traitements antihypertenseurs, permet de mesurer le chemin parcouru. Pour autant les médecins ont été mal préparés à cet afflux de nouvelles molécules. Ils ont été formés sur des bases parfois devenues obsolètes avec des opinions basées sur l'expérience. Ils n'ont pas acquis les outils de la critique.

Les notions d'évaluation, de recommandations adaptées à la pratique de ville, de médecine fondée sur des preuves permettent de combler ces carences et de mettre à la disposition des médecins des outils permettant des choix plus pertinents. Les étudiants doivent être formés à ces notions. De même qu'ils doivent être préparés à recevoir et à critiquer l'information de l'industrie pharmaceutique qui dispose de moyens considérables pour influencer les prescriptions.

Les notions développées pour la formation initiale sont sans cesse abordées dans la formation continue car elles doivent être confrontées à l'évolution des connaissances et à l'expérience individuelle et collective.

La formation médicale continue

Les médecins selon leur âge n'ont pas la même approche de la problématique concernant les médicaments. Les plus anciens n'ont appris que les principales classes thérapeutiques. Ils n'avaient que très peu de choix au



moment de prescrire et ont découvert au cours de leur exercice l'émergence de nouvelles molécules. Les nouvelles possibilités thérapeutiques apparaissaient comme une aubaine. Les plus jeunes sortant maintenant des facultés savent qu'ils ont à leur disposition de très nombreuses molécules avec des possibilités multiples pour la plupart des grandes pathologies. Ils ont des notions d'essais comparatifs, de lecture critique.

Pour autant ils subissent tous les mêmes pressions : industrie pharmaceutique, demande itérative du patient, exigences économiques, évolutions socioculturelles.

La formation continue sur le médicament nécessite une objectivité et une indépendance qui permettent au médecin de faire bon usage du médicament. Elle a pour objectif de prescrire le médicament le plus adapté à la situation médicale rencontrée, à la problématique de son patient, à l'état des connaissances, à la prise en compte des notions de bénéfice/risque et coût/efficacité.

Il est finalement difficile de résoudre toutes ces équations dans le même temps et les médecins ne disposent pas toujours de l'information adaptée.

La formation continue sur le médicament doit tenir compte de tous ces paramètres. Elle doit intégrer les conditions de la prescription énoncées par la formation initiale pour permettre au médecin d'analyser et d'évaluer l'information reçue à la lumière de sa pratique, confrontée à l'expérience de ses collègues.

L'origine de l'information est donc décisive ; il faut permettre aux médecins de s'approprier des outils de critique de l'information (lectures critiques des études, des publicités rédactionnelles, décryptage de la publicité médicale, etc.).

Les médecins qui reçoivent les visiteurs médicaux sont soumis à une information unilatérale. Ils doivent posséder les grilles de décryptage de l'information reçue.

La formation continue sur le médicament réclame des prestataires toutes les garanties d'indépendance pour ne pas risquer une quelconque influence sur les prescriptions des médecins qui participent à ces formations.

Compte tenu du caractère exponentiel des publications scientifiques et de la lourdeur des dossiers scientifiques des médicaments, il est difficile voire impossible pour un médecin ayant une activité importante de soins d'accéder, seul, à une information complète. Il n'en est que plus sensible à toutes les pressions. Il était donc nécessaire qu'il dispose d'un cadre collectif et d'outils répondant à ce besoin.

Les sources d'information

La naissance de la revue *Prescrire*, en 1981, a permis un tournant dans l'information et la formation sur le médicament en France. Elle représente la seule revue indépendante des pressions de l'industrie pharmaceutique.

La méthode de travail et la transparence permet au médecin d'avoir un éclairage sur les nouveaux produits. Le médecin seul n'a pas toujours accès aux sources

d'information. Il a encore moins le temps de lire tous les essais.

La revue *Evidence based medicine* permet, aussi, un regard synthétique sur des essais ou des stratégies thérapeutiques. L'aspect parfois trop synthétique, voire conjoncturel des informations peut avoir un effet pervers. La connaissance « des grands essais » qui modifient la pratique justifie une diffusion plus large auprès des médecins.

L'Agence du médicament permet de diffuser une information plus objective sur le médicament. Toutefois les fiches de transparence sont peu utilisées et les recommandations de l'Agence pas toujours adaptées à la pratique de ville et peu diffusées. La communication de l'agence reste aussi souvent confidentielle.

L'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) permet de diffuser des recommandations de stratégies thérapeutiques qui ont une importance considérable. Reste à les faire connaître et adopter par les médecins.

Le médicament autrefois produit rare et précieux, mystérieux voire magique, est devenu un produit accessible, de consommation courante, parfois en vente libre.

Le patient en attend l'efficacité mais aussi la sécurité. La société exige du médecin une prescription ciblée, adaptée, au moindre coût, tenant compte des connaissances et des innovations.

La formation sur le médicament garde une importance considérable. Même si demain le médecin est aidé par des logiciels d'aide à la prescription, il devra garder la maîtrise de la décision pour adapter sa prescription à son expérience, à celle de ses collègues et aux données de la science compte tenu de la situation et des préférences de son patient. ■



Rationalité et irrationalité à l'origine du mésusage des médicaments

Plusieurs études ont analysé le mésusage des médicaments. Les causes peuvent être des prescriptions inappropriées, l'inobservance des recommandations ou encore une demande explicite du patient. Toutes ces raisons montrent que la lutte contre le mésusage passe par la communication et la relation entre médecin et patient.

Le phénomène du mésusage de médicaments reçoit depuis quelques années une attention grandissante de la part des milieux de l'épidémiologie et de la santé publique. Prescription et consommation inadéquates occasionnent, estime-t-on, de nombreux problèmes de santé et surtout des coûts économiques et sociaux importants.

À cet égard, la focale s'est faite notamment sur la prescription aux personnes âgées, groupe caractérisé par une forte consommation de médicaments en général et de psychotropes en particulier [1]. Plusieurs auraient à leur dossier des prescriptions de médicaments potentiellement non appropriées, à risque élevé, susceptibles d'interagir de façon néfaste. Dans un grand nombre de cas, on remarque que les médicaments psychotropes sont fréquemment en cause [2].

Il n'est pas étonnant, dès lors, de constater l'intérêt croissant pour ce phénomène et la multiplication des études axées sur « l'utilisation rationnelle des médicaments », c'est-à-dire l'utilisation définie par les autorités de santé publique selon les premières indications pour lesquelles les médicaments sont mis sur le marché. Cette démarche se fonde cependant sur deux *a priori* : celui d'un comportement généralement scientifique et standardisé de la part des médecins et celui d'un comportement, au contraire, irrationnel et aléatoire de la part des patients.

Tel n'est cependant pas le cas. Les études en sociologie médicale ont permis d'infirmer ce postulat, et ce, notamment à travers l'analyse des facteurs dits « subjectifs » qui sous-tendent les pratiques d'utilisation (prescription et consommation) et qui façonnent la relation patient-médecin telle qu'elle se déploie lors de la consultation médicale. Dans les pages qui suivent, nous nous attacherons à identifier les facteurs sociaux à l'origine du mésusage des médicaments. Parmi

ces facteurs, le poids de la demande exprimée par le patient, la symbolique du médicament et de l'acte de prescrire sont d'une importance majeure.

Les pratiques de prescription : des fondements scientifiques aux comportements irrationnels ?

Parce qu'elles sont à l'origine de la prescription, les pratiques des médecins ont fait l'objet de nombreuses études depuis quelques années [1, 2]. On s'est ainsi attaché à identifier les facteurs qui les influencent et ceux qui permettent d'expliquer la surprescription ou la prescription inadéquate en regard du choix de la molécule, du dosage et de l'interaction possible avec les autres médicaments prescrits au patient. Selon ces études, les profils de prescription des médecins varieraient en fonction de l'âge, du sexe, du type de pratique et du lieu de formation des médecins. La prescription non appropriée correspondrait en effet à un profil socio-démographique particulier chez les médecins : elle serait plus fréquente chez les médecins plus âgés, qui n'ont pas d'affiliation universitaire ou hospitalière. Outre la formation initiale, les connaissances par rapport aux propriétés des médicaments et à leurs effets chez certains groupes de patients sont également évoquées parmi les causes de prescriptions inadéquates. On pense par exemple au cas des personnes âgées et aux réactions adverses susceptibles d'être provoquées par une médication non adaptée à leur physiologie vieillissante. On peut également souligner les difficultés, pour les médecins non spécialisés dans ce champ, à diagnostiquer les problèmes de santé mentale, à distinguer les manifestations d'anxiété et de dépression chez leurs patients, difficultés susceptibles de conduire à une surprescription de médicaments psychotropes.

Les sources d'information dont disposent les médecins pour se tenir au fait des évolutions et des innovations pharmacologiques ont également généré des analyses particulières. Certaines études ont ainsi fait valoir l'importance de l'industrie pharmaceutique comme source et se sont questionnées sur la neutralité scientifique de l'information qu'elle diffuse.

Le contexte de pratique enfin, tel qu'appréhendé à travers la gestion du temps, les affiliations institutionnelles et le mode de rémunération des médecins, peut être à l'origine de pratiques de prescription inadéquates. Les médecins les plus enclins à surprescrire seraient ceux ayant un volume de pratique élevé, revoyant leurs patients souvent et ressentant une responsabilité limitée par rapport à eux. La situation de concurrence dans laquelle se trouvent les prescripteurs participerait également de cette dynamique.

Johanne Collin
Chargée de recherche dans le groupe de recherche sur les aspects sociaux de la santé et de la prévention (Grasp),
Université de Montréal



On le voit, au-delà des indications médicales, nombre de facteurs sont susceptibles d'influencer la prescription et de la faire dévier d'une rationalité scientifique à laquelle on souhaiterait qu'elle soit tout entière soumise. La décision de prescrire et les pratiques afférentes s'inscrivent en fait dans un contexte social et engageant un processus relationnel complexe entre patient et médecin qu'il faut prendre en compte pour saisir les origines du mésusage des médicaments.

Les pratiques de consommation : l'inobservance comme comportement irrationnel ?

Si la recherche des causes du mésusage des médicaments s'est tournée depuis quelques années vers les pratiques de prescription des médecins, c'est dans la perspective d'explorer toutes les causes possibles du phénomène. D'ores et déjà, cependant, on considérerait le mésusage comme relevant d'abord de l'inobservance des patients. Celle-ci se définit couramment comme le fait de ne pas se conformer aux traitements recommandés par les médecins et les pharmaciens. Elle peut prendre diverses formes : prescription médicale non remplie ou non renouvelée ; non-respect de la posologie à suivre ; arrêt prématuré du traitement ; prise simultanée de médicaments d'ordonnances et d'autres substances susceptibles de provoquer une interaction nuisible [3].

Les études sur cette question introduisent une distinction entre une inobservance volontaire de la part des patients, et une autre forme qui serait involontaire. Dans le premier cas, le patient est considéré comme refusant délibérément de suivre les recommandations médicales. Dans le second cas, il est souvent présenté comme la victime passive d'une situation thérapeutique qui le dépasse, parce qu'elle est complexe, qu'il manque d'informations ou de connaissances à son sujet ou encore en raison d'un état de santé (confusion, perte de mémoire, etc.) qui l'empêche de respecter le traitement prescrit.

On peut considérer que trois notions sous-tendent le concept d'inobservance : la dérogation, la méconnaissance et l'idée d'un comportement irrationnel face aux médicaments. Ces trois notions reposent à leur tour sur un certain nombre de présupposés. Celle de « méconnaissance » suggère que le patient n'est détenteur d'aucun savoir scientifiquement valable et qu'il doit ponctuellement être informé sur les caractéristiques et les effets des médicaments qui lui sont prescrits. Le « comportement irrationnel », ou jugé comme tel lorsqu'il déroge aux directives médicales, suggère quant à lui une absence de gestion, de planification et de cohérence dans le comportement du patient face au médicament. Enfin, la notion de « dérogation » ou de désobéissance sous-entend que la relation thérapeutique est forcément une relation d'autorité où le patient doit se plier aux directives du praticien.

Pourtant, l'expérience du patient face à la maladie et à la consommation de certains médicaments lui

confère des connaissances, un savoir profane qui, à son tour, peuvent influencer grandement sa façon d'utiliser les médicaments. Il modulera ou diminuera le dosage de certains d'entre eux pour en atténuer, par exemple, les effets secondaires. Dans le contexte d'une pharmacothérapie complexe et coûteuse, il ira jusqu'à établir une hiérarchie entre ses médicaments, faisant montre d'une plus ou moins grande fidélité au traitement en fonction de l'importance qu'il accorde à chacun.

Plutôt que geste de désobéissance, l'inobservance peut, dans cette optique, être appréhendée comme une forme de régulation exercée par le patient sur sa consommation, comme une action planifiée en somme, en fonction de sa perception de la gravité de sa maladie et de l'efficacité du médicament. Une logique autre que médicale sous-tend éventuellement l'usage que font les patients des médicaments. Sa prise en compte peut permettre une meilleure participation du patient aux décisions concernant les traitements et, conséquemment, une gestion plus adéquate des médicaments.

La consultation médicale comme lieu d'interaction

Les connaissances actuelles sur les comportements d'observance et les pratiques de prescription démontrent l'importance d'investir le phénomène du mésusage des médicaments à travers la prise en compte de la relation thérapeutique, c'est-à-dire du processus relationnel qui sous-tend la décision de prescrire.

La consultation comme lieu de transfert des informations sur le médicament

Dans la problématique du mésusage, le manque d'informations et de connaissances concernant les médicaments occupe une place importante, tant par rapport aux pratiques de prescription que de consommation. La consultation s'avère dès lors un moment crucial susceptible d'influencer le comportement futur du patient face à sa médication. Plusieurs chercheurs se sont ainsi penchés sur la communication patient/médecin et sur l'information (concernant les effets secondaires, les façons de prendre le médicament, etc.) effectivement transmise au patient au cours de l'échange [4]. Ils ont fait le constat d'un manque à cet égard. Facteur primordial du mésusage au niveau de la consommation, l'élément « information » ne saurait toutefois, à lui seul, expliquer l'ampleur du phénomène.

La façon de communiquer et de transmettre l'information pour qu'elle soit bien comprise est tout aussi importante. Entre alors en ligne de compte la notion de distance sociale et professionnelle. Patients et cliniciens n'appartiennent souvent pas au même milieu. Des origines socio-économiques et un capital culturel différents interfèrent dans les échanges. Ainsi des patients pourront hésiter à s'exprimer, à poser des questions, craignant d'être jugés incompetents mais alimentant, par cette attitude, l'idée selon laquelle ils auraient des difficultés à comprendre les explications du praticien.

Mais plus encore, il faut voir que la consultation est ancrée dans un contexte social. Aussi doit-elle être vue autrement que comme le lieu du transfert univoque d'une certaine information neutre et standardisée. Il apparaît plus juste de l'appréhender comme le lieu d'une interaction : patient et médecin sont des acteurs qui agissent et réagissent au cours de la consultation, en fonction de leurs valeurs, de leurs représentations, d'une culture de la santé et de la maladie qui leur est propre. L'interaction qui prend alors place influence la prescription de médicaments et l'utilisation qui en sera faite par la suite.

De la communication à la négociation

Plutôt que d'appréhender la relation thérapeutique sous l'angle d'un pouvoir médical qui s'impose unilatéralement, la notion d'interaction permet donc d'envisager l'espace clinique comme une « aire de jeu » où les acteurs tentent de mobiliser leurs ressources et leur savoir-faire et de s'influencer réciproquement ; un espace de négociation, en somme. Pour ce faire, ces derniers s'appuient sur des cultures éventuellement en conflit, l'une profane et l'autre professionnelle. On peut penser, avec Freidson [5] que ces cultures différenciées sont organisées en systèmes référentiels, c'est-à-dire balisées par l'ensemble des croyances, savoirs et ressources que détient chaque acteur pour interpréter la maladie et agir sur elle.

Dans cette négociation possible, la prescription acquiert une valeur symbolique indéniable. Peu d'expériences humaines ont une puissance symbolique aussi manifeste que les actes ordinaires de prescrire et d'ingérer des médicaments. Les significations attachées à ces actes dépassent de beaucoup les propriétés proprement pharmaceutiques attribuées aux substances. Selon le contexte de la relation, le médicament peut représenter le transfert du pouvoir de guérir, d'entre les mains du médecin vers celles du patient. L'acte de prescrire peut également signifier la sollicitude du médecin envers son patient. En donnant au médecin le sentiment d'agir sur la situation, la prescription est enfin susceptible d'atténuer le sentiment d'incertitude ou d'impuissance qu'il éprouve face à la manifestation de problèmes complexes et mal codifiés.

La demande sociale pour le médicament

La prescription peut dès lors devenir objet d'une forte demande de la part du patient. C'est ce qu'avancent quelques études ayant exploré les dimensions « subjectives » de la prescription. S'intéressant à ce qu'ils ont désigné comme les motifs « non scientifiques » qui sous-tendent la prescription, Schwartz, Soumerai et Avorn [6] ont avancé que la pression de la demande exprimée par les patients constituait le motif premier de la prescription pour près de la moitié des médecins interrogés dans le cadre d'une vaste enquête américaine. Tamblyn [1] rapporte également les résultats d'une enquête auprès des médecins de famille, selon laquelle

68 % des patients âgés s'attendent à avoir une prescription à la fin de la consultation pour un nouveau problème, bien que celle-ci ne soit justifiée que dans 45 % des cas. La proportion des ordonnances jugées non nécessaires aurait été de l'ordre de 22 % pour un antibiotique et entre 17 % et 35 % pour une médication gastro-intestinale. Ces attentes des patients et les pressions qu'ils exercent sur les prescripteurs expliqueraient en partie la surprescription dont font état les études.

La demande exprimée face à la prescription est en effet soutenue par l'expression d'un contrôle profane plus ou moins intense, c'est-à-dire par les pressions qu'exerce le patient sur le médecin, en fonction de son système référentiel profane. L'intensité de ce contrôle peut varier selon divers facteurs dont notamment la distance que le médecin établit entre lui et ses patients, l'état du marché, c'est-à-dire la situation de concurrence dans laquelle exerce le médecin, ainsi que l'intégration du praticien dans un réseau plus ou moins serré de liens avec les autres professionnels et collègues. On peut ainsi penser que le contrôle profane sera plus fort dans le contexte de la pratique en cabinet privé où le praticien peut se trouver plus isolé, qu'en milieu hospitalier où le système référentiel professionnel tend à dominer [5]. La situation clinique en elle-même est également susceptible d'intensifier le contrôle profane. Des symptômes vagues ou diffus, des pathologies floues et l'incertitude qu'ils entraînent face au diagnostic donneront davantage de prise aux pressions exercées par le patient dans sa recherche de solutions tangibles ; pressions se traduisant le plus souvent par une demande de médicaments.

Un exemple éclairant : la prescription de médicaments psychotropes

Dans le cas de la prescription de psychotropes, notamment aux personnes âgées, l'existence de motifs conscients et cohérents — bien que non fondés sur des critères scientifiques — intervient de façon particulièrement évidente dans la décision de prescrire [7]. De tels cas s'inscrivent en effet fréquemment dans un contexte réunissant les conditions propices à l'exercice d'un contrôle par les patients.

Les médicaments psychotropes génèrent une forte demande, notamment de la part de patients qui en utilisent depuis longtemps. Or, il faut voir que certains patients âgés sont des consommateurs de longue date chez qui les risques de dépendance sont déjà manifestes. De nombreuses études tendent, en effet, à documenter le potentiel toxicomanogène des médicaments psychotropes et en particulier des benzodiazépines [2]. La présence d'un syndrome de sevrage et les effets de rebond associés à un arrêt brusque recréent, voire amplifient, les symptômes pour lesquels le médicament a été initialement prescrit. De telles manifestations sont susceptibles de décourager les patients lorsqu'ils tentent de cesser la consommation

Bibliographie

1. Tamblyn, R., 1996. Medication use in seniors : challenges and solutions. *Thérapie*, 51, 3, 269-282.
2. Cohen, D. & Collin, J., 1997. Les toxicomanies en lien avec les médicaments psychotropes chez les personnes âgées, les femmes et les enfants : recension et analyse des écrits, Québec, ministère de la santé et des services sociaux, Groupe de travail sur la prévention des toxicomanies.
3. Griffith, S., 1990. A Review of factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *British Journal of General Practice*, 114-116.
4. Makoul, G., Arnston, P., Schofiels, T., 1995. Health Promotion in Primary Care : Physician-Patient Communication and Decision Making about Prescription Medications. *Social Science and Medicine*, 41, 9 : 1241-54.
5. Freidson, E., 1984. *La profession médicale*, Paris, Payot.
6. Schwartz, R. K., Soumerai, S. B., Avorn, J., 1989. Physician Motivations for nonscientific drug prescribing. *Social Science and Medicine*, 28, 6, 577-582.
7. Collin, J., Damestoy, N., Lalande, R., 1999. La construction d'une rationalité : les médecins et la prescription de psychotropes, *Sciences sociales et santé*, (à paraître).



du médicament, d'où une demande potentiellement insistante pour que le médicament leur soit resprescrit.

Si la demande est ici un fait avéré, il faut également souligner que le contexte clinique qui sous-tend cette demande donne à celle-ci une force particulière. Les personnes âgées se voient généralement prescrire des médicaments psychotropes en réponse à des problèmes d'anxiété, d'insomnie ou de dépression, pathologies difficiles à dépister et à codifier à partir des tests diagnostics habituels. L'interprétation de certains symptômes aigus devient alors d'autant plus malaisée que leurs manifestations peuvent se confondre avec celles issues d'autres pathologies fréquentes chez les personnes âgées. Crises d'angoisse et crises d'angine pourront se manifester de la même façon ; hypertension et anxiété pourront s'alimenter, voire même, s'amplifier l'une et l'autre. Nourrie par l'absence de supports technologiques, l'incertitude confère ici à la description des symptômes éprouvés par le patient un poids prépondérant dans l'établissement du diagnostic et réserve à sa demande de médicaments une écoute particulière. Toute pratique clinique a tendance à intervenir activement. Dans le contexte de la consultation médicale, la valorisation de l'action passe notamment par la prescription. En cas de doute et devant un diagnostic difficile à établir, mieux vaut agir concrètement que de ne pas intervenir.

L'exercice du contrôle profane est également modulé par la plus ou moins grande intensité du contact qui caractérise les rapports entre médecin et patient. La pratique en médecine générale auprès de personnes âgées implique de fréquentes consultations ainsi qu'un suivi à long terme de la part du médecin. Progressivement, celui-ci devient plus sensible à la plainte exprimée par le patient. La compassion et le désir de soulager l'angoisse, la dépression, la tristesse, créent ainsi un terrain fertile pour l'intervention et donc pour la prescription de psychotropes. Le sentiment d'impuissance face aux malaises exprimés par les patients encourage en somme la retranscription, dans le champ du médical, de problèmes sociaux liés au vieillissement tels l'isolement ou le sentiment d'exclusion.

Enfin, les psychotropes sont souvent prescrits par les omnipraticiens exerçant en cabinet privé. La concurrence qui s'exerce par rapport à cette clientèle mobile répond éventuellement au dernier critère susceptible de moduler l'intensité du contrôle profane. Les praticiens répondraient d'autant mieux à la demande de psychotropes qu'ils voudraient éviter que leurs patients ne cherchent, chez des collègues plus conciliants, une réponse favorable à leur requête. Au-delà de la concurrence toutefois, le désir de maintenir une relation de confiance avec le patient et de s'assurer, par là, d'un certain contrôle sur la médication prescrite s'avérerait plus déterminant [2]. Les risques d'interaction médicamenteuse, qui s'accroissent avec le nombre de médicaments consommés quotidiennement, sont en effet bien réels chez les patients âgés. En acquiesçant

à la demande, les médecins se donneraient la possibilité de maintenir le lien de confiance avec leurs patients, moyen le plus sûr d'entraîner une gestion adéquate de la consommation de médicaments.

La pression de la demande sociale en faveur du médicament, l'inconfort à refuser, le désir de conserver un contrôle sur la consommation et d'établir une relation de confiance, l'incertitude liée au diagnostic, la représentation que se fait le médecin de la relation thérapeutique de même que la signification qu'il attache au médicament sont autant d'éléments qui, mieux que le seul manque d'informations, parviennent à expliquer des pratiques de prescriptions considérées comme inadéquates en regard des normes cliniques.

Habiletés communicationnelles et négociation : des pistes pour contrer le mésusage de médicaments

Rationalité et irrationalité quant à l'utilisation des médicaments ne constituent pas les caractéristiques respectives des médecins et de leurs patients. Les uns comme les autres voient leurs actes modulés par des logiques complexes que les facteurs sociaux et les processus relationnels contribuent souvent à éloigner d'une rationalité scientifique et médicale. Dans la question du mésusage, la consultation médicale s'avère un moment crucial. Plus que simple occasion de transmettre au patient les informations nécessaires au bon usage des médicaments qui lui sont prescrits, la consultation se révèle comme le lieu d'une négociation entre deux acteurs orientés par un système référentiel potentiellement divergent. Dans un contexte médical où la valorisation de l'action est forte, la prescription s'inscrit nécessairement comme enjeu de cette négociation. L'expression d'une demande en faveur du médicament et l'exercice d'un certain contrôle profane seront favorisés par des facteurs structurels, contextuels et situationnels qui sous-tendent la relation thérapeutique.

C'est dès lors à travers l'atteinte d'un consensus entre médecin et patient quant aux causes des symptômes éprouvés et quant aux solutions à y apporter que l'on peut enrayer, en partie du moins, le mésusage de médicaments. Dans la perspective de l'interaction, c'est en effet la lecture que chacun se fait de la situation, plutôt que la situation en elle-même, qui oriente l'action. À travers le développement d'habiletés communicationnelles, le praticien peut parvenir à mettre au jour les valeurs qui sous-tendent et orientent la compréhension qu'a le patient de la situation. Mieux outillé dans la négociation, il sera ainsi plus en mesure d'orienter l'échange vers l'établissement consensuel d'un traitement médicamenteux adéquat. ■



Médicaments psychotropes et individualité

La France est le pays où la consommation des médicaments psychotropes est l'une des plus importantes. Comment expliquer cette consommation et pourquoi inquiète-t-elle tellement ?

En France, comme aux États-Unis ou en Grande-Bretagne, les polémiques sur les médicaments psychotropes sont récurrentes depuis une vingtaine d'années. Elles ont d'abord porté sur les anxiolytiques et les hypnotiques puis se sont étendues aux antidépresseurs depuis le lancement du Prozac¹. Ces polémiques reposent sur deux arguments. Le premier est classique : en agissant sur les seuls symptômes, les molécules risquent d'engendrer un bien-être artificiel et provisoire au lieu de guérir la personne de sa pathologie. On droguerait les gens au lieu de les soigner — c'est un problème de mauvaise pratique thérapeutique. Le deuxième argument est apparu avec le lancement du célèbre antidépresseur : il agirait non seulement sur des symptômes, mais encore sur la personnalité ou le caractère, autrement dit sur la nature psychique d'une personne. Il pourrait ainsi la modifier, qu'elle soit « malade » ou non. S'ensuit une série de questions non résolues. La souffrance est-elle utile ? et si oui, à quoi ? Allons-nous vers une société de confortables dépendances dans laquelle chacun prendra au quotidien sa pilule psychotrope ? Ne fabrique-t-on pas des hypocondriaques en masse ? Faut-il faire une distinction entre les malheurs et les frustrations de la vie ordinaire, et la souffrance pathologique ? Question des plus délicates, car elle suppose une frontière stable entre ce qui relève d'une « maladie » et ce qui n'en relève pas. Le problème est encore plus compliqué en psychiatrie parce que les recherches cliniques et biologiques n'ont pu établir de corrélation stable entre un marqueur biologique et une entité clinique.

Deux remarques

Ces deux arguments suscitent deux types de remarques. Nous prenons bien en permanence de l'aspirine pour alléger des symptômes de douleur ou de fièvre, pourquoi devrait-il en être autrement avec un psychotrope, à condition qu'il soit sans danger ? Si la déontologie médicale contraint moralement le médecin à soulager la souffrance, même quand il ne peut guérir une maladie, pourquoi devrait-il en aller autrement en matière

de souffrance psychique ? Parce que, pour nous les modernes, la souffrance psychique n'a pas le même statut que la souffrance corporelle. Ce qui conduit à la deuxième remarque.

Les soupçons engendrés par les médicaments psychotropes ne tiennent pas à ce qu'ils soient, comme tout médicament, remède et poison : ainsi la dose létale est-elle vite atteinte avec l'aspirine qui s'avère largement plus dangereuse que les nouveaux antidépresseurs. En suscitant l'espoir de surmonter toute souffrance psychique parce qu'ils stimuleraient l'humeur de personnes qui ne sont pas « véritablement » déprimées, la nouvelle classe d'antidépresseurs confortables incarne, à tort ou à raison, la possibilité illimitée d'usiner son intérieur mental pour être mieux que soi. Ils permettraient d'atteindre cette santé absolue que Thomas de Quincey attribuait dans les années 1820 au « divin opium », mais sans ses risques.

En quoi la possibilité de gérer nos humeurs avec des molécules pose-t-elle un problème ? Et de quelle nature est ce problème ? Dans les deux cas, la référence sur laquelle s'appuie la mise en question de l'effet thérapeutique du médicament est celle de la drogue. On distinguerait difficilement « se soigner » de « se droguer ». C'est au brouillage de cette distinction que renvoie le mot « surconsommation ». Le préfixe « sur » est le lieu du problème moral (personne ne parle de surconsommation d'aspirine et en ce qui concerne les médicaments non psychotropes ce sont les seuls équilibres des comptes sociaux qui sont en jeu). On est passé d'un problème *diagnostic* tout à fait courant (remarque 1), en général en médecine et en particulier en psychiatrie, à savoir définir la pathologie dont une personne est atteinte et lui prescrire un traitement approprié, à un problème *moral* (remarque 2) qui est le soubassement de la peur que les drogues nous inspirent : quelles sont les limites à la propriété de soi au-delà desquelles on met fin à ce que nous croyons être une personne digne de ce nom ?

Si notre notion de la personne n'était pas en jeu, nous raisonnerions exclusivement en termes de risques et particulièrement de toxicité, nous ne penserions pas en termes de dépendance. Nous serions capable de traiter avec moins de passion la question des drogues et nous n'aurions pas les inquiétudes que nous connaissons sur la consommation de médicaments psychotropes. Dans une société où les gens prennent en permanence des substances psychoactives qui agissent sur le système nerveux central et modifient ainsi artificiellement leur humeur, on ne saurait plus ni *qui est soi-même* ni même *qui est normal*.

1. On laissera ici de côté les neuroleptiques et les régulateurs de l'humeur.

Alain Ehrenberg
Chargé de recherche,
directeur du groupe
de recherche
Psychotropes,
politique et société
du CNRS



Du problème diagnostique au problème moral

Comment un problème diagnostique intéressant la seule clinique est-il devenu un problème moral suscitant de tels émois ? La médicalisation de la vie est un phénomène général dans nos sociétés, mais elle semble poser des problèmes particuliers pour les troubles mentaux et les désordres du comportement. Cela tient à la particularité de la psychiatrie qui n'est pas une médecine comme les autres. La psychiatrie se constitue aux alentours de 1800 en transformant des entités morales, dont la personne est responsable (le délirant est possédé par le démon), en entité médicale, dont la personne est atteinte (le délirant est un aliéné). Hier comme aujourd'hui, la psychiatrie est une médecine spéciale située au croisement du médical et du moral ou du social. La psychiatrie est la seule spécialité médicale où la pathologie d'un malade est aussi la souffrance d'une personne. En France, du fait de l'influence lacanienne, on emploie un mot qui appartient au vocabulaire de la philosophie : on parle de la souffrance du *sujet*.

Les notions de confort et de dépendance sont au centre du problème. Or si l'on se tourne vers un passé récent, ces questions ne se posaient pas. Dans les années soixante la littérature psychiatrique souligne combien le diagnostic de dépression est difficile à poser, particulièrement pour les généralistes qui ne disposent pas de l'œil clinique entraîné du psychiatre. La complexité du diagnostic, combinée aux difficultés d'usage des molécules antidépressives et à leurs risques, conduisent les généralistes à prescrire des anxiolytiques. Les psychiatres le leur reprochent, mais reconnaissent ne pas avoir une bonne théorie de la dépression à fournir — ils n'en ont d'ailleurs toujours pas.

En 1970, un ouvrage destiné au grand public explique que dans nos sociétés de bien-être, « on passe des médicaments pour malades aux médicaments pour gens normaux en difficultés, puis aux médicaments pour faciliter la vie chez des gens en état normal ». Le livre espère « des composés chimiques dénués de toxicité [...] Ils seront pour demain les vrais médicaments du bien-être ». Il n'y a là nulle interrogation pour savoir si l'on doit ou non soigner le mal de vivre. L'allusion à de futurs médicaments dénués de toxicité apparaît d'ailleurs très tôt. Ainsi Jean Delay déclare-t-il en 1955 au premier congrès mondial sur les neuroleptiques à Paris : « Nous voudrions bien pouvoir disposer en psychiatrie de quelques « aspirines » ». Le premier article consacré par *La Revue du Praticien* aux antidépresseurs en 1958 souligne que l'homme moderne subit « des états d'inconfort neuropsychique » et que le rôle des médicaments est « de rendre à ces patients la joie de vivre, à laquelle justement la vie moderne et les progrès de la technicité ne cessent de s'attaquer ».

À cette époque personne (ou presque) ne se demande si on a affaire à de « vraies maladies » et personne ne pense que l'ingestion de molécules est une manière de droguer les patients. La découverte des médicaments

de l'esprit est plutôt le moteur d'une attention nouvelle de la part des médecins aux émotions, aux sentiments, à la vie affective et aux conflits psychiques. Ces médicaments sont également un moyen de rendre plus efficace le traitement psychothérapeutique qui est, lui, considéré comme le traitement de fond. Cette « idée forte et confuse », selon l'expression d'Henri Ey, fait consensus dans la psychiatrie française des années cinquante au milieu des années soixante-dix.

D'un autre côté, magazines (particulièrement féminins) et ouvrages de psychologie populaire s'emparent des questions d'anxiété, de dépression, de stress, etc. dès la fin des années cinquante. Ils contribuent à une socialisation des difficultés psychologiques : les personnes souffrantes ne sont pas des malades imaginaires ou des gens qui se regardent un peu trop le nombril. De plus ces difficultés ne relèvent pas de la maladie mentale — elles peuvent arriver aux mieux-portants — et la guérison est la règle. Ils jouent un rôle de déculpabilisation à l'égard des problèmes intimes en mettant des qualificatifs *communs* sur ce que *chacun* ressent de façon indistincte en lui-même. Médecine et médias contribuent à donner une place sociale à la vie intérieure, à instituer un langage *populaire* propre à la psyché. Pour guérir, y compris avec une molécule, il faut que le patient s'intéresse à son intimité. Il ne peut être réduit à un objet de sa maladie. La vie psychique sort de son obscur halo. Dans une conception où l'on pousse les patients à s'intéresser à leur intimité, et plus exactement à leurs conflits psychiques, un médicament anodin pour améliorer leur confort intérieur serait une bonne nouvelle.

Libération psychique et insécurité identitaire

C'est au début des années soixante-dix qu'apparaissent les premières inquiétudes. L'Inserm, par exemple, publie en 1974 une étude sur les consommations des lycéens : elle estime que 20 % d'entre eux ont recours régulièrement aux médicaments en cas de difficultés. Des ouvrages dénoncent l'invasion pharmaceutique (J.-P. Dupuy et S. Karsenty en 1974) ou le marché de l'angoisse (D' H. Pradal en 1977, gros succès) : les molécules étoufferaient la protestation sociale.

Ces inquiétudes apparaissent dans un contexte de changement normatif qui devient sensible dès la fin des années soixante. En effet, les règles traditionnelles d'encadrement des comportements individuels ne sont plus acceptées et le droit de choisir la vie qu'on veut mener commence sinon à être la norme de la relation individu-société, du moins à entrer dans les mœurs. Au moment où l'attention médicale et sociale aux pathologies non psychotiques s'accroît nettement, la société française est entrée dans sa grande transformation : elle sort du monde des notables et des paysans et de l'immobilité des destins de classe. Dans la foulée d'une amélioration considérable des conditions matérielles, se produit *simultanément* un désenclavement social des classes populaires (l'accession aux classes moyennes

devient un espoir tangible au cours des années soixante) et une attention neuve à soi, dont magazines et ouvrages de psychologie populaire forment le langage. L'émission de Ménie Grégoire (*Chère Ménie*) en est la première caisse de résonance sur RTL à partir de 1967. La perception de l'intime change. Il n'est plus seulement le lieu du secret, du quant à soi ou de la liberté de conscience, il devient ce qui permet de se *déprendre d'un destin* au profit de la liberté de choisir sa vie. L'idée que chacun puisse faire son chemin et devenir quelqu'un par lui-même se démocratise, chacun cherche une nouvelle idée de soi. Il s'agit désormais, pour être quelqu'un, non de s'identifier à un autre, mais d'être semblable à soi-même — mais qui ? Cette souveraineté nouvelle de l'individu sur lui-même suscite de nouvelles inquiétudes intérieures.

La période qui s'ouvre est en effet caractérisée par une dynamique dont les deux faces sont libération psychique et insécurité identitaire. Côté scène, l'émancipation de masse prend son envol : ainsi, des techniques qu'un sociologue américain, Philip Rieff, a appelées en 1966 les « thérapies de la libération » prétendent fournir à chacun les moyens pratiques de construire « son » identité indépendamment de toute contrainte. Ces Évangiles de l'épanouissement personnel engendrent l'impression heureuse que chacun va pouvoir partir à la conquête de lui-même sans avoir à en payer le prix : les thérapeutes cherchent à accroître le « potentiel humain », leur idéal est celui d'un sujet plein, sans écart qui le divise. Côté coulisses, celui de la psychopathologie, des controverses nouvelles apparaissent en France : des pathologies mentales où le conflit intrapsychique est inexistant et où, à l'inverse, le sentiment de perte de sa propre valeur domine font l'objet d'une préoccupation qui n'existait pas en France dans les années soixante. La psychanalyse appelle ces pathologies des états-limites ou des pathologies narcissiques. Un type de dépression non névrotique (ne résultant pas d'un conflit psychique) forme l'essentiel du tableau clinique : un sentiment de vide et d'insuffisance ainsi que des difficultés à supporter les frustrations dominent la personne. Ils s'accompagnent de comportements addictifs portant sur des molécules, des drogues illicites, de la nourriture, etc. Stimulant la personne, ils compensent le vide. On voit autant dans la littérature psychanalytique que comportementaliste la montée croisée des addictions et des dépressions. Elles forment désormais un couple solide. Ce changement du paysage psychopathologique se fait au moment où la drogue est déjà devenue une question politique obsédante. Ajoutons encore que la clientèle des psychanalystes semble se transformer : les hystériques, lit-on dans les revues spécialisées, vont chez les neurologues, les rhumatologues (maux de dos) et les généralistes (demande de fortifiants pour lutter contre des asthénies lancinantes) tandis qu'une nouvelle clientèle avec des demandes de mieux-vivre s'adresse à la psychanalyse.

La décennie 1970 voit l'explosion des psychothérapies.

Au cours de la même période, le raisonnement psychiatrique se modifie : il n'est plus nécessaire d'aborder les conflits du patient pour décider de la stratégie thérapeutique et, particulièrement, de la prescription de médicaments. L'anxiété et la dépression, considérées jusqu'alors dans la littérature française comme des symptômes ou des syndromes de pathologies sur lesquelles il fallait agir, s'autonomisent pour de multiples raisons qu'il n'est guère possible d'exposer ici. Elles sont désormais considérées comme des entités cliniques, donc comme la cible même de l'action thérapeutique. De nouveaux antidépresseurs, plus maniabiles et en général à effet stimulant, apparaissent sur le marché. La croissance des prescriptions fait un bond phénoménal (+300 % entre 1975 et 1984) tandis que celle des benzodiazépines se ralentit et que les amphétamines se marginalisent. Cette tendance sera accélérée avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (par exemple le prozac) au début des années quatre-vingt-dix. Le raisonnement diagnostique proposé est le suivant : le praticien doit moins se demander dans quelle mesure les symptômes sont produits par des conflits psychiques que de choisir tel ou tel type d'antidépresseur pour tel ou tel sous-groupe de dépression. L'action chimique sur la pathologie mentale ne nécessite plus l'écoute d'un sujet, mais le repérage des symptômes du patient. La tradition psychopathologique se marginalise au profit d'une nouvelle psychiatrie qui puise ses références dans l'épidémiologie, la psychopharmacologie et la biologie ou la physiologie. La tendance est à la renaturalisation ou à la rebiologisation du trouble mental. Des psychiatres commencent à critiquer l'usage dopant des molécules et les médias se préoccupent massivement de cette question (« Les Français tous camés aux tranquillisants »). Les médications n'altèrent-elles pas la personnalité au lieu de soigner des pathologies ? Si la notion de modification de la personnalité est des plus confuses et nécessiterait un sérieux éclaircissement, il reste que le ton est donné. L'organisme de contrôle des stupéfiants intègre les benzodiazépines dans l'épidémiologie de la drogue, ces molécules sont également considérées comme une voie d'entrée dans la consommation de stupéfiants. Parallèlement, du côté des drogues, les cliniciens soulignent de plus en plus leurs fonctions autothérapeutiques, particulièrement à l'égard de la dépression.

Initiative individuelle et inhibition

Au milieu des années quatre-vingt, un rapport d'un groupe de médecins du travail de la région parisienne souligne que les salariés ont désormais tendance à demander des anxiolytiques alors qu'auparavant ils demandaient des congés maladie. Cette assertion est significative de changements normatifs dans lesquels sont prises les molécules.

Bibliographie

- Ehrenberg A. *L'Individu incertain*. Calmann-Lévy, 1995, Hachette-Pluriel, 1996
- Ehrenberg A. *La Fatigue d'être soi. Dépression et société*. Paris : Odile Jacob, 1998
- LeMoigne Ph. *Anxiolytiques et hypnotiques. Les facteurs sociaux de la consommation*, Document du Groupement de recherche Psychotropes, Politique, Société, n° 1, janvier-mars 1999
- Tatossian A. « Les pratiques de la dépression. Études critiques ». *Psychiatrie française*, mai 1985
- Zarifian E. *Le Prix du bien-être. Psychotropes et société*. Paris : Odile Jacob, 1996



Aux Évangiles de l'épanouissement personnel des années soixante-dix s'ajoutent en effet les Tables de l'initiative individuelle à partir des années quatre-vingt. Les exigences d'action et de performance individuelles s'accroissent largement pour toutes les couches sociales : pour trouver un emploi, même précaire, il faut aujourd'hui faire preuve de motivations, de capacités de présentation de soi, il faut être capable d'élaborer des projets, etc. Dans l'entreprise (pour ne pas parler des transformations de la famille et de l'école), les modèles disciplinaires de gestion des ressources humaines reculent au profit de normes qui incitent le personnel à des comportements autonomes, y compris en bas de la hiérarchie. L'autorité s'appuie moins sur l'obéissance mécanique que sur l'initiative : responsabilité, capacité à évoluer, flexibilité, etc. dessinent une nouvelle liturgie. Des pressions nouvelles s'exercent sur l'individualité qui doit, pour se maintenir dans la socialité, agir en permanence là où elle se contentait d'obéir. Le recul de la discipline conduit à faire de l'agent individuel le responsable de son action.

Parallèlement, la pensée psychiatrique considère, en matière de dépression, que le trouble fondamental est moins la tristesse et la douleur morale que l'inhibition. C'est sur elle qu'agiraient électivement les antidépresseurs. Elle devient le concept cardinal de la dépression. De plus les antidépresseurs connaissent deux changements : ils sont considérés comme plus efficaces dans la plupart des troubles anxieux que les anxiolytiques, d'une part, ils agissent sur la personnalité ou le caractère des patients et pas seulement sur la pathologie elle-même, d'autre part. Cette extension des cibles (l'anxiété) et des pouvoirs (le caractère) a contribué à faire de la dépression l'épicentre de la psychiatrie.

Il est difficile de dire si les gens sont plus inhibés aujourd'hui qu'hier, mais l'inhibition est beaucoup plus visible et handicapante dans une société où la capacité d'initiative est la mesure de la personne. Commettre une faute à l'égard de la norme consiste désormais moins à être désobéissant qu'à être incapable d'agir. Anxiolytiques et antidépresseurs sont des pilules de l'action : elles désinhibent en apaisant l'angoisse ou en stimulant le tonus. Dans une société de discipline et d'interdit, la question de la conduite à adopter se formulerait de la manière suivante : Que m'est-il permis de faire ? Dans une société où chacun doit décider souverainement de sa vie et agir par lui-même, la question est plutôt : suis-je capable de le faire ? L'individualité est engagée dans un style de vie où la référence au permis cède la place à celle du possible.

La popularité médicale et sociale de la notion de dépression nous montre par la négative le type d'individualité que nous sommes collectivement devenus dans la foulée de l'émancipation et de l'action. La dépression se situe moins dans l'univers de la loi que dans celui du dysfonctionnement, moins dans une référence à un conflit (qu'incarnait la névrose) qu'à une insuffisance. Pas d'interdit à transgresser ou à respecter, mais

une charge à porter. C'est à cette insuffisance que répond, plus ou moins bien, l'usage de molécules psychotropes qui visent moins à traiter des pathologies qu'à pallier des dysfonctionnements en tout genre. D'où l'indistinction drogues-médicaments que l'extension de la notion de dopage exprime parfaitement : l'usage de substances renforçant la capacité à être à la hauteur est parfaitement congruent à un style de vie caractérisé par le dépassement permanent de soi.

La situation actuelle des molécules, surtout antidépresseurs, est pourtant paradoxale : au moment où elles suscitent le fantasme de se débarrasser de la souffrance psychique (telle molécule réveillerait votre force intérieure, telle autre promet que, grâce à elle, le pouvoir vous appartiendra ou que vous retrouverez très vite le goût d'agir et la liberté d'entreprendre), la dépression est redéfinie comme une pathologie très récidivante et à tendance chronique, la plupart des patients ne revenant pas à l'état antérieur — mais guérir, est-ce revenir ? se demandait Canguilhem. Les recommandations pour des traitements à long terme, voire à vie, c'est-à-dire de maintenance, sont communes dans la littérature psychiatrique. Tout serait améliorable pharmacologiquement, mais plus rien n'est véritablement guérissable. Suggérons qu'il ne s'agit peut-être plus aujourd'hui de guérir de quelque chose que d'être accompagné et modifié tout au long de sa vie par le pharmacologique et le psychothérapeutique, voire par le socio-politique. Les médicaments ne sont qu'un aspect d'un développement généralisé de technologies identitaires, d'industries de l'estime de soi, de marchés de l'équilibre intérieur tout à fait hétéroclites (des nouveaux religieux aux nouvelles molécules en passant par l'hypnose ou le cri primal). Ils sont promis à un bel avenir. ■



Les associations, la recherche et l'accès aux nouveaux médicaments

Les associations de malades jouent depuis quelques années un rôle important dans la recherche et l'expérimentation des médicaments. Elles deviennent ainsi de véritables interlocuteurs de l'industrie pharmaceutique et des autorités publiques.

Dans le domaine de la santé, les associations ont depuis longtemps exercé une influence sur le cours de la recherche. Cette influence s'est considérablement transformée tant dans ses finalités que dans ses modalités. Les ligues et les associations philanthropiques du début du siècle, animées par des femmes du monde et des personnalités médicales et politiques [1, 2], organisaient de vastes opérations de collecte de fonds destinés à la recherche. Elles déléguaient aux experts attirés des domaines scientifiques et médicaux le soin d'en définir les objectifs et les modalités, puis d'en évaluer les résultats. Ce rapport à l'exclusivité des spécialistes va être progressivement remis en cause. À partir des années cinquante, les associations créées autour des maladies chroniques rompent avec le modèle des ligues. La composante charitable et mondaine disparaît, et on assiste à une implication plus grande des malades et de leurs familles. Le rapport au monde médical est durablement transformé. Dans le cas des maladies aiguës, en situation de crise, les patients s'en remettaient essentiellement à leur médecin dans l'espoir d'une guérison rapide. Avec la chronicisation de la maladie, les patients sont conduits, au quotidien et dans la durée, à réaliser des arbitrages entre différents aspects — médicaux mais aussi psychologiques, sociaux ou économiques [3, 4]. Dans cette optique de gestion de la maladie, les associations autour des maladies chroniques sont intervenues pour constituer des réseaux de volontaires et de professionnels répondant à des besoins spécifiques (services d'aides à domicile, par exemple), pour obtenir de l'État des garanties concernant les droits sociaux des malades ou pour organiser des groupes de soutien. Concernant la recherche ou la mise à disposition des nouveaux médicaments, elles ont joué essentiellement un rôle de relais pour des informations validées par les autorités médicales. La plupart de ces associations sont d'ailleurs restées fortement encadrées par les spécialistes des pathologies concernées [5].

Au cours de la dernière décennie, l'Association française contre les myopathies (AFM) et les associations

de lutte contre le sida ont donné à l'implication directe des malades et de leurs proches, dans l'orientation et l'organisation de la recherche, un impact et une visibilité sans précédent. Avec les fonds collectés chaque année par le Téléthon, l'AFM est devenue un acteur clé dans les processus de constitution des connaissances scientifiques. Elle a notamment orienté le choix des thèmes et des équipes de recherches dans les organismes publics, et créé des débouchés attractifs pour que les firmes privées investissent dans des pathologies jugées jusqu'alors peu rentables. Elle a joué un rôle majeur dans l'élaboration d'une cartographie du génome humain, avec la création d'une infrastructure technologique (le Généthron) et contribué, par la constitution de groupes de malades, à identifier de nouvelles maladies et à formaliser des connaissances les concernant. Ce mode d'intervention associatif sur les orientations de la recherche, a pu être analysé comme la construction d'un modèle de « coproduction des savoirs » [6]. Il est fortement lié aux capacités financières de l'AFM qui lui confèrent un poids décisif en tant que promoteur et financeur des recherches. De leur côté, les associations de lutte contre le sida ont élaboré d'autres modalités d'intervention.

Les associations et les essais thérapeutiques

Le groupe interassociatif TRT5, composé initialement des associations Act-Up Paris, Actions Traitements, Aides, Arcat-sida, Vaincre le sida, entend faire valoir les intérêts des personnes atteintes par le VIH dans la recherche et l'accès aux nouveaux médicaments¹. La création, en 1989, de l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS) a joué un rôle important dans la formation de ce groupe. Jusqu'alors les associations allaient, en ordre dispersé, chercher auprès d'une diversité d'acteurs (chercheurs, firmes, cliniciens, etc.) des informations sur les mécanismes de la maladie et les médicaments en cours d'évaluation. Dès sa création l'ANRS est devenue un interlocuteur central concernant les essais thérapeutiques. À la demande des associations, des réunions de concertation ont été mises en place, en 1993, autour des protocoles d'essais soutenus par l'Agence [7], avant même leur soumission à un Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale². Ces réunions constituent, à ce titre, une innovation institutionnelle au-delà des obligations juridiques générales. Dans le cas d'une pathologie létale, en l'absence de traitement efficace, certaines associations ont considéré les essais comme un mode d'accès à des médicaments porteurs d'espoirs et exprimé des critiques virulentes concernant les éléments constitutifs de la méthodologie des essais : l'existence d'un groupe de patients recevant un placebo ou un traitement de

1. Nous reprenons les résultats d'un travail réalisé dans le cadre d'un doctorat de sociologie (EHESS), sous la direction de C. Herzlich. Ce travail s'inscrit dans un programme de recherches engagé au Cermes par N. Dodier, avec le soutien de l'ANRS et de Sidaction.

2. Les CCPPRB ont été créés en 1988, par la loi Huriet-Sérusclat.



« référence » dont les limites d'efficacité étaient connues ; la longue durée des essais visant, en l'absence de marqueurs de substitution validés, à établir l'efficacité des molécules sur des critères cliniques ; le principe du double-aveugle, laissant patient et clinicien dans l'ignorance des produits reçus. Dans ces réunions de concertation, les militants associatifs examinent, au cas par cas, les formulaires de recueil du consentement et les notes d'information destinées aux patients. Ils se livrent notamment à des opérations de « traduction », en proposant de substituer à des termes jugés trop spécialisés, des termes plus compréhensibles. Ils entendent faire prendre en compte les aspects concrets de la vie des patients inclus dans l'essai. Ces interventions associatives ne sont pas anodines. Elles peuvent faire émerger des difficultés de mise en œuvre de l'essai et entraîner des modifications substantielles. Elles façonnent, par ailleurs, face à leurs interlocuteurs, un véritable « modèle » de l'engagement des patients atteints par le VIH dans les essais. Plutôt que de promouvoir l'engagement altruiste dans la recherche, elles mettent en avant un patient qui fait des choix éclairés et rationnels en fonction des avantages et des inconvénients de l'essai. Un patient qui, parce qu'il est en rapport avec une diversité d'instances (médias, entourage, associations), est particulièrement au fait des dernières avancées de la science, et dispose de compétences et d'appuis qui lui sont propres. Dans ce modèle, la relation médecin/malade n'est plus le lieu exclusif de l'information et de la décision en matière de soins.

Interlocuteurs des pouvoirs publics et de l'industrie pharmaceutique

Au-delà de l'examen des protocoles d'essais, le groupe interassociatif TRT5 intervient régulièrement auprès des firmes pharmaceutiques, de l'Agence du médicament, des prescripteurs et des malades, pour accélérer la circulation des nouveaux médicaments avant leur AMM [8]. Au nom d'un rapport compassionnel aux patients en situation d'urgence thérapeutique, les associations de lutte contre le sida se sont mobilisées pour que soit donnée à ces patients la possibilité d'avoir accès à des molécules qui ne sont encore ni totalement évaluées, ni validées. Ce mode de circulation des molécules, en marge des essais cliniques contrôlés et de la mise sur le marché des médicaments a été progressivement encadré, et le dispositif réglementaire des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), mis en place en 1994, est aujourd'hui particulièrement utilisé dans le cadre du sida. Le groupe interassociatif TRT5 influe notamment, par ses actions auprès des firmes pharmaceutiques et de l'Agence du médicament, sur l'identification des molécules concernées par ce dispositif, les attentes vis-à-vis des données relatives à leur efficacité et la définition des patients susceptibles d'en bénéficier. Une spécificité de ce mode d'intervention associatif est d'articuler une démarche de négociations au sein de nouveaux espaces de discussions avec les experts ou les représentants des autorités administratives et des prises de positions publiques dans les médias.

L'épidémie du sida a été fortement médiatisée et a donné une place particulière aux questions relatives aux modalités de la recherche scientifique et aux conditions de mise en circulation des innovations biomédicales [9], les associations ont souvent joué un rôle important en tant qu'initiateurs des débats publics. L'évaluation des données fournies par la science n'est plus réglée dans les sphères réservées aux spécialistes attirés des domaines scientifiques et médicaux, mais fait l'objet de l'intervention d'une large palette d'acteurs.

Au-delà de ces expériences, l'implication des associations dans le domaine de la recherche et de la circulation des médicaments s'inscrit dans un mouvement plus général. Le rôle des associations de patients comme interlocuteurs de l'industrie pharmaceutique, des organismes publics de recherches et des agences d'enregistrement des médicaments est devenue une question d'actualité. En 1997, et 1999, l'organisation, avec la participation du Syndicat national de l'industrie pharmaceutique (Snip), de séminaires sur la méthodologie des essais thérapeutiques, destinés aux associations de malades, témoigne de l'intérêt croissant des firmes pour l'engagement des associations sur les questions relatives à la recherche. Au milieu des années quatre-vingt-dix, la création d'Eurordis (European organization for rare disorders) s'inscrit dans une dynamique de lobbying auprès des autorités publiques et des firmes. Elle s'est inspirée de l'expérience américaine, et son organigramme traduit la présence de militants issus de l'AFM ou des associations de lutte contre le sida françaises. Son objectif est de favoriser la découverte et la mise à disposition de nouveaux traitements, en faisant notamment adopter, au niveau européen, une réglementation sur les médicaments orphelins. La détermination des mesures incitatives susceptibles de rendre attractifs les investissements concernant la recherche sur les maladies rares, et la définition même du caractère rarissime de ces maladies, représentent un enjeu important à la fois pour les firmes, les États et les associations de malades. En 1997, un accord a été passé entre la Ligue contre le cancer et la Fédération nationale des centres anticancéreux, concernant la mise en œuvre d'essais thérapeutiques et a conduit récemment à la création d'un comité de patients consulté notamment pour donner un avis sur la rédaction des notes d'information et des formulaires de recueil de consentement. Un forum destiné aux patients et aux associations a été organisé dans le cadre du 9^e Congrès international sur les traitements anticancéreux, début 1999. Des activistes américaines sont intervenues pour faire part de l'expérience de la *Breast cancer coalition*, créée en 1991. Des cliniciens ont appelé à la création de groupes de pression animés par des malades eux-mêmes, afin d'accélérer l'enregistrement en Europe de certains médicaments, grâce à leur capacité à mobiliser les médias, sur le modèle des associations de lutte contre le sida. Il reste à voir comment, et jusqu'à quel point, ces initiatives récentes vont transformer la recherche médicale et les modalités de régulation du marché du médicament. ■

Bibliographie

1. Pinell P. *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France, 1890-1940*. Paris : 1992, Métailié.
2. Bach M-A. La sclérose en plaques entre philanthropie et entraide : l'unité introuvable. *Sciences Sociales et Santé*, 1995, 13 (4) : 5-36.
3. Herzlich C., Pierret J. *Malades d'hier, malades d'aujourd'hui. De la mort collective au devoir de guérison*. Paris : 1984, Payot.
4. Baszanger I. Les maladies chroniques et leur ordre négocié. *Revue Française de Sociologie*, 1986, 27 : 3-27.
5. Carricaburu D. L'association française des hémophiles face au danger de contamination par le virus du sida : stratégie de normalisation de la maladie et définition collective du risque. *Sciences Sociales et Santé*, 1993, 11 (3-4) : 55-82.
6. Rabeharisoa V., Callon M. L'implication des malades dans les activités de recherche soutenues par l'Association française contre les myopathies. *Sciences Sociales et Santé*, 1998, 16 (3) : 41-65.
7. Barbot J. Agir sur les essais thérapeutiques. L'expérience des associations de lutte contre le sida en France. *Revue d'Epidémiologie et de santé publique*, 1998, 46 : 305-315.
8. Barbot J. Science, marché et compassion. L'intervention des associations de lutte contre le sida dans la circulation des nouvelles molécules. *Sciences Sociales et Santé*, 1998, 16 (3) : 67-95.
9. Dodier N. La prise de parole publique sur les observations scientifiques. *Réseaux*, à paraître.

Information e(s)t promotion

Que ce soit auprès des médecins ou du public, l'industrie pharmaceutique semble détenir le quasi-monopole de l'information en matière de médicament. Aussi peut-on se poser la question : s'agit-il d'information ou seulement de promotion ?

Antoine Vial
Consultant

Ce qui est surprenant en matière d'information sur le médicament c'est d'entendre les responsables politiques de gauche comme de droite dénoncer une surconsommation pharmaceutique en France sans se soucier du pourquoi de cette surconsommation. Déjà en 1996 Édouard Zarifian avait démontré la corrélation entre la communication sur les psychotropes et leur abus¹. La seule parade que l'on ait trouvée depuis est une surtaxe sur la publicité dont j'évoquerai plus loin les effets pervers.

Ce qui est surprenant, c'est l'amateurisme de la collectivité nationale devant le professionnalisme des industriels.

Ce qui est surprenant c'est que l'État nommé « transparence » ce qui n'est qu'opacité, c'est qu'il ne livre pas ce que lui seul est en mesure de fournir, c'est-à-dire une information fiable et indépendante sur le médicament.

Ce qui est surprenant c'est d'entendre les professionnels de santé parler de leur exigence d'une information de qualité et de voir le pourcentage d'entre eux abonnés payants d'une presse médicale indépendante.

Ce qui n'est pas surprenant c'est que l'on ait, en définitive, la presse que l'on mérite.

Si j'ai accepté d'écrire cet article ce n'est pas pour aller sur un terrain scientifique qu'aucune compétence en la matière ne m'autorise à occuper. Je me situerais donc résolument dans les champs de l'observation et de l'opinion.

Observation parce que quinze années de production et d'animation du magazine

médical de France Culture confère à mon regard une distance critique appréciable dans le domaine de l'information scientifique. Observation encore parce que la co-rédaction d'une récente étude sur *les circuits de l'information médicale*² m'a permis de poser des arguments fiables sur une vision qui n'était qu'empirique.

Opinion enfin car c'est peut être aujourd'hui le manque dont souffre le plus la presse médicale professionnelle et plus largement le secteur de la santé. Fondée sur le doute et le débat contradictoire, la pratique médicale semble avoir sombré dans un silence qui la stérilise. Ceux qui s'aventurent à le rompre sont immédiatement renvoyés aux extrêmes, traités d'ayatollahs ou de gentils idéalistes. Au risque d'apparaître l'un ou l'autre, à moins que ce ne soit les deux, je vous invite à me suivre dans cette analyse plus marketing que rédactionnelle.

On peut toujours couper la tête aux porteurs de mauvaises nouvelles, elles demeurent.

On aimerait croire en effet que l'information médicale et pharmaceutique échappe aux usages du marketing des lessives. On voudrait y croire d'abord pour des raisons de morale. Peut-on banaliser le médicament comme un produit de grande consommation ? Peut-on laisser s'installer une situation de consumérisme vis-à-vis de substances actives dont on connaît les effets bénéfiques mais aussi les risques iatrogènes ? Est-ce dans l'intérêt des malades, des médecins, des pharmaciens que d'abandonner un usage de prudence élémen-

1. *Le prix du bien-être*. Paris : Odile Jacob, 1996.

2. *Les circuits de l'information médicale*. Vanves : CFES. S. Pillods, A. Vial, J. M. Cohen, 1998.

taire face à des produits qui ne sont jamais anodins ? Et, pardon d'être trivial, mais est-ce ridicule d'envisager une relation de cause à effet entre matraquage publicitaire et consommation, entre surinformation médicale et déficit de la sécurité sociale ?

Malheureusement la morale et, plus précisément notre déontologie, ne sont pas les choses les mieux partagées et, dès lors, on aimerait croire que l'encadrement législatif et réglementaire de l'information sur le médicament suffit à contrôler ses débordements et assainir ses pratiques.

Il n'en est rien.

Mais que fait la police ?

Avant de décrire comment l'information pharmaceutique s'apparente plus à de la promotion qu'à de l'information il convient de parler des acteurs. Les premiers sont ceux qui conçoivent, fabriquent et vendent les médicaments. Ce sont désormais les mêmes. On remarquera au passage que malgré les grandes concentrations auxquelles nous assistons ces dernières années dans l'industrie pharmaceutique, les laboratoires ont leur(s) spécialité(s), celui-ci de la contraception, celui-là des veinotoniques... Ce positionnement détermine la manière de communiquer de chaque laboratoire. Rien n'est plus ciblé que le marketing.

Il y a ensuite ceux qui les utilisent, nous tous lorsque nous sommes malades ou blessés. Je dis « utilise » mais je pourrais aussi bien dire « consomme » sinon qu'à la différence de l'achat d'une voiture et ne disposant pas des informations nécessaires à un choix éclairé, je n'ai pas ici mon libre arbitre. D'où l'impérieuse nécessité d'un prescripteur, c'est le troisième acteur. Je lui fais confiance, c'est lui qui dispose justement de la connaissance pour procéder à ce choix entre diverses molécules. C'est en tout cas ce que moi malade j'aimerais croire. Mais voilà, de l'aveu même des intéressés, les médecins ne reçoivent pas la formation minimum pour se fonder une véritable connaissance en matière pharmaceutique. On ne peut tout savoir !

Dès lors la fonction qu'occupe l'organisme public chargé de vérifier le bien-fondé thérapeutique d'un médicament se double de l'obligation d'informer les professionnels de santé. Est-ce le cas, l'État, notre quatrième acteur, assume-t-il pleinement cette fonction régaliennne ? Car, à la présentation de ces différents interprètes il ne fait nul doute que c'est à l'État qu'appartient le rôle de fournir l'information fiable et neutre sur le médicament

dont tout prescripteur a besoin pour éclairer ses choix vers plus d'efficacité thérapeutique. En effet, comment exiger de l'industrie qu'elle milite contre ses intérêts, qu'elle limite d'elle-même ses indications, qu'elle minimise ses posologies ? Il faut de la naïveté sinon de la complicité pour avaler cette pilule là. Pour croire ou laisser croire que les laboratoires, entreprises commerciales, ont une autre finalité que celle de faire des profits en vendant le maximum de leurs produits. Qui le leur reprochera ? Pas moi et je trouve singulier que l'on puisse seulement s'en émouvoir. Ils sont dans leur rôle comme l'État serait dans le sien d'apporter le filtre nécessaire à la légitime ambition de ces entreprises.

Mais, m'objectera-t-on comme on interpelle la police, que fait la presse ? N'est-ce pas à elle justement qu'incombe la tâche d'apporter compréhension, distance et transparence ? N'est-ce pas de sa responsabilité d'aller vérifier l'information brute fournie par le fabricant du produit ? Évidemment oui, c'est même sa seule originalité par rapport à tous les autres modes de communication, c'est ici, et ici seulement, que s'établit la frontière entre promotion et information. Malheureusement, force est de constater qu'à de rares exceptions, la presse médicale et pharmaceutique est pieds et poings liés à l'industrie. Plusieurs causes sont à l'origine de cette dérive. Quoiqu'on en dise et ne leur déplaise, l'origine de cette dépendance se trouve chez les professionnels de santé qui considèrent dans leur majorité que l'information leur est due, c'est-à-dire qu'elle est gratuite³.

Par ailleurs, le secteur de l'édition et de la presse n'ont pas échappé à la tendance actuelle des grandes concentrations industrielles. Des quatre quotidiens médicaux⁴ qui se disputaient le marché il n'en reste qu'un. Ce secteur, hier encore de structure familiale, a été absorbé depuis par trois géants de la communication qui contrôlent désormais la majeure partie du segment de l'information médicale : Bertelsmann, Havas et Reed Elsevier. Là aussi la mondialisation entre dans les faits. Il ne s'agit pas de faire un exposé sur la stratégie des grands groupes de communication mais bien d'appréhender une réalité qui influence de manière radicale la presse médicale professionnelle dont il est question ici.

3. À l'exception de *Prescrire*, seule revue médicale généraliste financée exclusivement par ses abonnements.

4. *Impact médecin, Panorama du médecin, Quotidien du médecin, Tonus*.

Cette assimilation n'est en effet pas le fruit du hasard. Elle résulte du choix stratégique de ces entreprises de prendre le leadership de la communication médicale tous publics et tous supports confondus. En dehors de leur volonté d'avaler les douze milliards que l'industrie pharmaceutique consacre chaque année à sa promotion, cette position s'explique par l'approche de plus en plus consumériste de la santé qu'ont adoptée tant la population que l'industrie. On pourra s'interroger longuement sur cette évolution, qui de la poule ou de l'œuf... ? Les laboratoires ont-ils imposé cette tendance ou l'ont-ils suivies ? Ce qui est sûr c'est qu'aujourd'hui ils en épousent parfaitement les conséquences et poussent dans cette direction. Il n'est que de voir comment le secteur pharmaceutique investit actuellement les associations de malades pour s'en convaincre. Pendant ce temps, l'État observe. Ainsi Didier Tabuteau, directeur adjoint de cabinet de Martine Aubry⁵ constatait récemment devant l'Association des cadres de l'industrie pharmaceutique : « *D'objet thérapeutique le médicament devient un produit ne répondant plus exclusivement aux attentes du corps médical mais aussi à des attentes de la société.* »

C'est vrai puisque c'est dans le journal

Face à l'industrie pharmaceutique, les médias se sont donc organisés, « professionnalisés ». Adossés à de grands groupes de communication, ils offrent désormais l'ensemble de la palette des services de communication que les producteurs de médicaments, comme n'importe quelle entreprise, sont en droit d'attendre. Ainsi, par exemple, dans l'orbite d'Havas-Vivendi on trouve entre autres, le seul rescapé des quotidiens médicaux généralistes, le numéro un de l'édition médicale et paramédicale, le leader des relations presse santé, le recordman du congrès médical, le champion incontesté des dictionnaires pharmaceutiques, la seule chaîne de télévision médicale professionnelle, l'une des premières agences de publicité spécialisée dans la santé et même le Rss, le réseau intranet des professionnels de santé. Jacques Prévert n'aurait pas osé concevoir pareil inventaire ! Un inventaire dans lequel l'information est intégrée comme l'un des outils marketing au même titre que la visite médicale, les congrès ou la publicité. Cette intégration n'est pas un vain mot, elle chaîne l'ensemble des instruments et des

5. Il fut aussi premier directeur de l'Agence du médicament.

« cibles » selon les besoins du client et de son produit. C'est ainsi que les résultats d'une pseudo-étude, présentés par un expert « leader d'opinion », feront l'objet d'une communication dans un « symposium satellite » d'un congrès scientifique auquel sera invité un journaliste qui rédigera un article qui sera repris par la visite médicale... À cet égard il est intéressant de noter que la presse est alors utilisée comme un outil de légitimation selon le vieil adage que, *c'est vrai puisque c'est écrit dans le journal...*

À l'évidence la lourde taxation de la publicité pharmaceutique a pour effet pervers un redéploiement des budgets de promotion de l'industrie vers des actions commerciales moins coûteuses en taxes, au premier rang desquelles on trouve la formation médicale continue et l'information. Tout s'achète et tout se vend, même un article de presse. C'est ainsi qu'une pleine page de publicité dans le *Quotidien du médecin* ou *Impact médecin* coûte plus cher au laboratoire annonceur que le palace du bout du monde et le leader d'opinions utiles au journaliste pour écrire son article. La crédibilité en plus. Décidément l'industrie sait compter !

Expert en blanchiment de l'information

Il convient de s'arrêter un instant sur le rôle de l'expert, leader d'opinions que j'évoquais plus haut. Roger Lenglet et Bernard Topuz ont parfaitement disséqué sa fonction dans leur livre, *Des lobbies contre la santé*⁶. L'expert est essentiel dans le dispositif de communication des laboratoires. Recruté en priorité dans les CHU pour sa capacité à vulgariser l'information médicale, il est rémunéré pour l'utilisation de sa notoriété. Il intervient comme un intermédiaire de transformation, d'aucuns diraient de « blanchiment », de l'information industrielle. C'est ainsi que l'on voit dans chaque discipline médicale se profiler un ou plusieurs experts selon le nombre de laboratoires présents dans cette spécialité. Une simple fonction d'attaché de service permet d'opérer le miracle. D'origine pharmaceutique l'information devient dans la bouche de l'expert « de source hospitalo-universitaire ». Crédibilisée, comme anoblée par son passage dans le sanctuaire de la médecine française, l'information est alors digne de figurer dans les colonnes des journaux. Malheureusement ce lien de subordination apparaît rarement dans la présentation de l'ex-

pert par la presse. Comme le notait une étude du *Wall Street Journal* (WSJ), un tiers d'un échantillon de 800 articles scientifiques édités en 1997 tombait sous le coup d'un conflit d'intérêt et, seulement 0,5 % des 62 000 articles scientifiques publiés cette même année mentionnait le lien entre l'auteur et une entreprise privée qui le finançait. Le WSJ rappelait que les scientifiques sont tenus, au moins déontologiquement, de dévoiler les relations, notamment financières, qu'ils entretiennent avec des entreprises privées. « *Ce défaut d'éthique prive les lecteurs d'une information essentielle à la pertinence et à l'interprétation des données. Elle pose la question de l'indépendance des chercheurs et de la crédibilité de leurs résultats* », concluait le quotidien financier. On aimerait disposer de telles statistiques en France où la presse est généralement moins regardante en matière de déontologie qu'outre-Atlantique.

Mais puisque je vous dis que vous êtes migraineux, dépressif et impuissant

On aurait tort de rechercher systématiquement une pilule ou un comprimé derrière chaque article médical. Le marketing est plus fin que cela. Il s'agit souvent de préparer le public, qu'il soit professionnel ou non, de le « sensibiliser » dit-on alors, à un problème de santé. On le prépare comme on laboure un champ avant de l'ensemencer. S'il n'en est pas conscient on lui démontre, études à l'appui, qu'il aurait intérêt à s'en préoccuper. Six mois après, un an plus tard, le besoin étant sinon créé, en tout cas ressenti, il est temps de proposer la parade, le produit qui répond au besoin.

De la même manière, des études⁷ ont démontré que la marque était l'un des facteurs déterminants de la prescription médicale. Les laboratoires l'ont bien compris qui n'hésitent plus à communiquer sur leur nom auprès du grand public avant de se retourner vers les professionnels. La récente campagne de SKB dans *le Monde* et *le Figaro* puis reprise dans la presse médicale apporte la démonstration de l'importance que revêt maintenant la marque.

Dès lors la frontière entre public professionnel et grand public devient artificielle, gommée par un effet de billard qui aboutit à faire que ce soit le malade le demandeur et non plus son prescripteur. Ainsi donc, vouloir tracer une limite entre presse professionnelle et presse grand public est obsolète. Les

deux se confondent désormais dans un maillage étroit qui les lie de leur fabrication à leur diffusion. Même propriétaire, même origine de l'information, même expert, même congrès, même voyage de presse quand ce n'est pas même article. L'utilisation de tel ou tel support relève de plans médias mûrement réfléchis, pensés en fonction du résultat que le client souhaite obtenir. Pas de hasard ni de surprise, les enjeux sont trop importants. Qui a oublié le Sumatriptan, le Prozac et, plus récemment, le Viagra ?

Peut-on croire qu'il s'agit de cas isolés ? ■

6. *Des lobbies contre la santé*. Paris : Syros/Mutualité française, 1998.

7. *Revue française du marketing*, n° 165.

Palais Brongniart et industrie pharmaceutique

Les objectifs financiers de l'industrie pharmaceutique constituent-ils une menace pour une politique du médicament au service de la santé publique ?

Francis Fagnani
directeur de recherche à l'Inserm, président directeur général du Cemka

Comme dans la plupart des branches industrielles, l'industrie pharmaceutique connaît une forte dynamique de concentration et les fusions/acquisitions font les gros titres de la presse. Certains observateurs prédisent que cette restructuration va se poursuivre et qu'éventuellement, il ne restera plus à terme qu'une dizaine de grandes compagnies à l'échelle mondiale. Mais en réalité, le secteur pharmaceutique reste encore peu concentré, par comparaison à d'autres. En 1997, selon un classement de la firme Information médicale et statistique (IMS), les 25 sociétés pharmaceutiques les plus importantes ne totalisaient que 60 % du marché mondial et aucun groupe ne couvrait plus de 5 % de celui-ci.

Les avantages des fusions paraissent aller de soi en termes de taille critique pour les investissements de recherche, d'économies d'échelle, de complémentarité ou encore de diversification géographique de marché. Cela ne veut pas dire que toutes celles-ci aient d'ailleurs été réussies !

Une nouvelle structuration de l'industrie

Afin de conquérir des marchés mondiaux, les sociétés pharmaceutiques ont cependant cherché très tôt à s'internationaliser, soit par l'implantation de filiales, soit par l'acquisition de sociétés nationales ou par une combinaison

des deux. Dans un premier temps, les filiales des sociétés pharmaceutiques internationales ont été créées principalement pour s'adapter aux spécificités des marchés nationaux. Aujourd'hui, elles tendent de plus en plus à devenir des unités spécialisées au sein de réseaux mondiaux. Mais, compte tenu de l'importance du marché nord-américain, les centres de décision ont tendance à émigrer vers ce continent. Le risque, pour des pays comme la France qui n'auront pas su se doter à temps des moyens de conserver des pôles industriels et de recherche solides, est d'être relégué à une situation « d'économie de comptoir », en ne conservant sur son territoire que des filiales de groupes internationaux se consacrant entièrement à des activités réglementaires et de marketing !

Cela dit, il ne faudrait pas donner l'impression que l'industrie pharmaceutique ne se compose que de grandes sociétés. Bien au contraire, au cours des dernières décennies, on a assisté parallèlement à une véritable prolifération de petites sociétés de biotechnologie principalement aux États-Unis. On y compte aujourd'hui plus d'un millier de « start-up », fondées pour la plupart par des chercheurs — un domaine où la France est encore très en retard et essaie sans beaucoup de succès de promouvoir une politique plus affirmée de valorisation de la recherche.

Intensification et rationalisation de l'investissement de recherche

Un effort soutenu de recherche est indispensable pour maintenir la croissance et la compétitivité des grands groupes. Les sommes qu'ils y consacrent sont considérables : on les estime en moyenne à 600 millions de dollars pour la sortie d'un médicament nouveau. Plus de dix groupes y consacrent plus d'un milliard de dollars, si on inclut le développement qui représente généralement un peu plus de la moitié des dépenses de recherche totales.

Mais dans le même temps et compte tenu des investissements que cela représente, la recherche est soumise de plus en plus à des objectifs financiers exigeants. Les laboratoires gardent les yeux rivés sur la croissance de leur chiffre d'affaires, ce qui les pousse à tenter de « rentabiliser » le plus possible leurs recherches, en visant les marchés les plus prometteurs et en réduisant le plus possible les risques d'échec des développements cliniques.

Les bénéficiaires de cet effort de recherche croissant devraient profiter à terme au plus grand nombre de patients concernés, sous réserve que les conditions d'accès à ces traitements soient assurées. Cette question se pose, selon nous, à des niveaux très différents selon le contexte où on l'envisage.

Une innovation orientée sur les besoins solvables ?

Un certain nombre d'affections ou de populations sont plus ou moins écartées des bénéfices de l'innovation. Il suffit de rappeler que 15 % de la population mondiale — celle des pays développés — représente 80 % du marché du médicament.

Le rapport de l'OMS *La Santé dans le monde* suggère les conséquences d'une recherche orientée exclusivement vers les besoins solvables. Selon l'OMS, près de 50 % des besoins ne sont toujours pas couverts, faute de traitement connu. Pour certains, la recherche pharmaceutique et la médecine sont encore impuissantes. Mais certaines affections sont délaissées des laboratoires, car elles touchent spécifiquement les malades des pays en voie de développement.

Un autre cas qui relève de la même rationalité mais qui a pu aboutir à des solutions pratiques concerne les pathologies rares. On en recense environ 5 000. Ces malades attendront en vain un médicament qui, parfois, existe, mais n'a pas été développé faute de représenter un marché suffisant. Pour répondre à cette question, les États-Unis disposent depuis 1983

d'une politique des médicaments orphelins qui prévoit des aides au développement, une exclusivité commerciale de sept ans pour les laboratoires qui les auront développés, des subventions pour la recherche clinique et une simplification des procédures administratives. L'Europe vient d'ailleurs de se doter récemment d'un dispositif similaire.

Politiques du médicament et santé publique : des choix nécessaires même dans les pays riches

Les orientations actuelles du financement des innovations pharmaceutiques dans le système français passe par la reconnaissance de prix internationaux. Si on admet que le rythme de ces innovations va s'accroître à l'avenir, il y a lieu de s'interroger sur les nécessaires redéploiements budgétaires que ce processus va entraîner. La France est l'un des pays développés qui consacrent déjà une part importante de ses dépenses de santé au médicament (16,7 % en 1995 selon l'OCDE contre 8,4 % aux États-Unis d'Amérique par exemple). Or on sait que la dynamique du marché pharmaceutique français en termes de croissance est fondée sur le segment des médicaments innovants. La France peut difficilement refuser de prendre en charge les innovations à venir et devra donc effectuer des choix pour dégager des budgets sur d'autres postes dans le cadre de l'encadrement global des dépenses de santé qu'on connaît. Il serait illusoire de croire que les mesures envisagées et mises en œuvre actuellement pour supprimer certains gaspillages présumés et améliorer la qualité des soins vont suffire à ralentir de façon significative la croissance des dépenses. On peut faire le même pronostic pour les autres éléments de la politique du médicament : accord-cadre, conventions prix-volumes, approche par groupe de produits équivalents (génériques, droit de substitution), révision du « panier » de produits remboursables, etc. Les tensions qui vont en résulter vont donc nécessiter des choix sur le plan des priorités de santé publique.

Que signifie finalement le terme de « politique de santé publique » dans le contexte actuel ? Devant la multiplicité des intervenants du système qui recourent à cette notion, on peut être légitimement perplexe. Dans un système, théoriquement, presque entièrement contrôlé ou encadré par des dispositifs réglementaires, financiers et techniques, on peut considérer que tout acte médical s'inscrit nécessairement dans une perspective de santé publique à un certain

degré ; c'est-à-dire qu'il intègre pour une part croissante une rationalité et une dimension collective. Cette référence à une rationalité collective devient même universelle dès lors que la médecine s'exerce sous une contrainte budgétaire globale fixée *a priori*. Dans un contexte de ce genre, on peut dire qu'augmenter les crédits dans un domaine thérapeutique aboutit à limiter le développement d'un autre, qu'investir sur le cancer veut dire, dans une certaine mesure, ne pas investir sur le cardio-vasculaire, etc.

Des questions de ce type sont rarement évoquées directement par les instances qui interviennent en matière de santé publique. L'analyse des problèmes de santé publique consiste en fait la plupart du temps à mettre le doigt sur les lacunes ou les insuffisances actuelles des systèmes de prise en charge (par exemple, en matière de comportements à risque, de pathologies de l'environnement, de prévention, de coordination des soins, etc). Les questions les plus fondamentales pour la survie de notre système de santé et de protection sociale, qui concernent la *définition de priorités et de stratégies de prise en charge* sont par contre rarement traitées en tant que telles (en dehors de leurs dimensions éthiques). On cherche en vain dans ce dispositif complexe, l'instance qui serait chargée d'établir des priorités et des politiques sectorielles de santé. On peut d'ailleurs se demander si un tel questionnement est même « politiquement acceptable » compte tenu des enjeux associés et de l'insupportable visibilité des contraintes économiques qui les motiveraient. Il est tellement plus simple de laisser entendre que la simple amélioration de la « qualité des soins » va résoudre mécaniquement la question du financement de la santé ! Il est tellement plus commode de s'appuyer sur un système d'enveloppes sectorielles (médicament, biologie, hospitalisation, etc) absurde dans son principe même (et si les enveloppes deviennent « fongibles », peut-on encore parler d'enveloppes ?), mais qui permet de maintenir un voile pudique sur la nature des choix implicites qui en résultent : quels budgets sont consacrés au sida, au cancer, etc. ? Pour quels résultats ?

Le médicament : un enjeu symbolique

Au plan symbolique, le médicament constitue un point de fixation de la difficile articulation qui existe entre le secteur marchand et non marchand en matière d'organisation des services de santé. À la dynamique forte du secteur de l'industrie biomédicale et à sa

visibilité parfois vécue de façon insolente, s'opposent l'opacité et l'archaïsme des processus de décision publique confrontés aux problèmes de la maîtrise des dépenses de santé et l'apparente incapacité de l'État à trouver des moyens adéquats d'y répondre.

La dynamique de l'innovation médicale et notamment pharmaceutique fait l'objet d'une forte demande sociale non canalisée par les contraintes habituelles de l'économie de marché du fait de la socialisation de son financement. Cette dynamique s'exprime au niveau mondial et s'impose en quelque sorte aux États nationaux, qui ne peuvent plus en assurer un financement systématique pour l'ensemble des populations potentielles qui pourraient théoriquement en bénéficier.

Il est tentant pour certains de rationaliser cette incapacité des systèmes de décision en invoquant l'emprise croissante de la partie marchande du système à imposer sa loi. S'il y a une certaine emprise, il faut bien reconnaître que c'est sur les terrains que les autorités publiques ne parviennent pas à organiser et à investir comme la recherche en matière de médicament, la formation continue des médecins, l'information thérapeutique, pour ne citer que les exemples les plus marquants.

Dans ces différents domaines, il existe, en fait, paradoxalement une sorte de « délégation de pouvoir » à l'industrie de fonctions pour lesquelles on attendrait des interventions publiques. Cette « délégation » est souvent implicite, et imposée, en partie, par le biais des contraintes réglementaires : substitution à la recherche publique, fournitures de données, développement des méthodes d'évaluation, financement des dépassements d'enveloppes, etc.

Le fait est cependant que l'innovation pharmaceutique représente encore le meilleur moyen à long terme d'améliorer l'état de santé et le bien-être de la population même si ce processus s'accompagne d'une augmentation inéluctable des coûts et suppose un vigoureux accompagnement en matière de formation continue et de contrôle de qualité. ■

La politique du médicament

L'auteur souligne la complexité et l'obscurité de la politique du médicament qui se sont accrues au fil des réformes. Il plaide pour un système de régulation plus cohérent et transparent.

Claude Le Pen
Professeur agrégé
des facultés, Paris Dauphine,
directeur de CLP santé

La politique économique du médicament, qui, il est vrai, n'a jamais été très simple, a atteint ces dernières années un degré de complexité inégalé. Les dépenses pharmaceutiques sont désormais soumises à l'addition de cinq niveaux de régulation différents, pas un de moins, tous justifiés par le même et légitime souci de contrôler les dépenses d'assurance maladie.

D'abord, en vertu de l'article L 162-16-1 du Code de la sécurité sociale, les prix du médicament font l'objet d'une fixation administrative. Ce dispositif, bien connu, repose sur le postulat que le contrôlant des prix permet de contrôler la dépense remboursée. C'est évidemment faux : nous avons en France — encore aujourd'hui — le douteux privilège de combiner des prix pharmaceutiques bas et une dépense élevée, en raison de ce phénomène familier, et pourtant fort peu analysé, de la forte consommation pharmaceutique en unités des Français.

Un système complexe

Ayant pris tardivement conscience de cette impasse, l'État s'est efforcé, dans les années quatre-vingt-dix, d'élaborer une approche plus complète du problème, tout en maintenant le principe de la fixation administrative des prix. L'« accord-cadre » conclu en 1994 entre le Comité économique du médicament (CEM), nouvellement constitué au sein du ministère des Affaires Sociales, et le Syndicat national de l'industrie pharmaceutique (Snip), a permis la mise en place d'un système de « conventions », firme par firme, au sein desquelles étaient négociés des « accords prix-volume » liant le niveau du prix d'un pro-

duit à la taille anticipée de son marché. En cas de dépassement, des « clauses de revoyure » (sic !) autorisaient des ajustements de prix à la baisse. Par ailleurs, les conventions portaient sur l'ensemble des portefeuilles, offrant ainsi aux entreprises des possibilités de péréquation. Par exemple les prix plus élevés de certaines innovations pouvaient être compensés par des baisses de prix, des retraits du marché ou des déremboursements d'autres produits. Cette politique conventionnelle a ainsi joué un rôle déterminant dans le lancement en France, quinze ans après les autres pays développés, d'une réelle politique du médicament générique.

Saluée à l'époque comme un progrès, l'approche conventionnelle a été cependant substantiellement altérée par l'intervention d'un troisième niveau de régulation, celui de la dépense globale remboursée de médicaments (tous produits et toutes firmes confondus). Cette nouvelle logique macro-économique est la conséquence du Plan Juppé d'avril 1996 et de la nouvelle loi annuelle de financement de la sécurité sociale (LFSS). Celle-ci comporte dorénavant un objectif national de dépense d'assurance maladie (Ondam), qui, censé ne s'appliquer qu'à l'ensemble de la dépense, tend en fait à s'imposer sinon à toutes ses composantes, du moins à la composante pharmaceutique. Celle-ci est désormais sommée de cheminer d'année en année à ce sage rythme parlementaire, fixé pour 1999 à 2,6 %. Le comité économique est chargé d'assurer le suivi des dépenses. En cas de dépassement de l'objectif national, la loi (la loi de financement de la sécurité sociale pour 1999) prévoit un double régime de « sanc-

tions »¹, selon que les entreprises pharmaceutiques sont, ou non, signataires d'une convention avec le CEM. L'entreprise qui n'a pas signé de convention tombe sous le coup d'une « clause de sauvegarde » et doit acquitter une contribution triplement assise sur le chiffre d'affaires, sur la progression de ce dernier et sur le montant des dépenses promotionnelles. La signature d'une convention exonère les firmes de cette contribution, mais elles doivent alors « négocier » avec le CEM un avenant fixant le montant d'une « remise » personnalisée, éventuellement convertible en déremboursements (pour toute une classe de produits) ou en baisse de prix, qui est censé tenir compte de la situation particulière des firmes (portefeuille de produits, taux spontané d'évolution des classes, produits nouveaux et innovants, évolution des dépenses promotionnelles, etc.). La politique conventionnelle change ainsi implicitement de nature. Son rôle consiste essentiellement aujourd'hui à rendre l'objectif national de dépense d'assurance maladie opérationnel au niveau microéconomique, alors qu'il avait été conçu pour conférer une plus grande souplesse au régime des prix administrés. Cette nouvelle donne de la politique conventionnelle constitue l'essentiel du nouvel « accord sectoriel » qui devrait bientôt se substituer à l'« accord-cadre » de 1994.

Par ailleurs, un nouvel objet de régulation est récemment apparu, à travers le chiffre d'affaires par « groupes pharmaco-thérapeutiques ». Cette notion, encore floue, semble finalement ne désigner que les classes thérapeutiques traditionnelles, parfois regroupées. Dans le projet d'« accord sectoriel » mentionné plus haut, figure en effet pour la première fois la possibilité pour le CEM de plafonner la croissance de 300 groupes environ, couvrant l'intégralité du marché, pour lesquels il a d'ores et déjà fixé des taux de croissance prévisionnels pour les années 1999 à 2002. Si un groupe dépasse, les entreprises productrices de ces produits sont solidairement mises à contribution. Le calcul de la « remise » due par une entreprise conventionnée en cas de dépassement de l'objectif national sera, si on en croit l'« accord sectoriel », pour une part fonction du dépassement du chiffre d'affaires (CA) de l'entreprise — conformément à la logique précédente — et, pour une autre part, fonction du dépassement des « groupes

pharmaco-thérapeutiques » dans lesquels elle opère.

Enfin, il faut ajouter un dernier étage à cette construction déjà très impressionnante, celui des « mesures transversales ». Ce terme désigne certaines opérations irrégulières, touchant de temps en temps des catégories plus ou moins larges de médicaments ou d'entreprises. En 1991, le gouvernement avait ainsi demandé aux firmes du secteur de lui soumettre des propositions de déremboursement ou de baisse de prix pour un total de 1,5 milliard de francs. Le Plan Juppé avait instauré une « contribution exceptionnelle » de 2,1 milliards qui a été versée en 1997. Une partie (1,5 milliard) vient d'ailleurs d'être invalidée par la Cour de justice européenne de Luxembourg au motif que ses bases de calcul étaient discriminatoires². Il faut ajouter les baisses substantielles de prix qui doivent intervenir courant 1999 pour certaines classes thérapeutiques jugées à faible valeur médicale (dont les fameux veinotoniques qui représentent près de 3 milliards de francs de CA). Des mesures du même ordre pourraient être prises pour les classes thérapeutiques à très forte croissance, les produits visés étant alors principalement les anti-cholestérolémifiants de la classe des « statines ».

Aujourd'hui donc en France un même médicament peut-il être régulé cinq fois :

1. son prix est fixé par l'État ;
2. son chiffre d'affaire propre fait l'objet d'un accord prix-volume ;
3. le CA du laboratoire fait l'objet d'une convention avec le CEM ;
4. sa classe thérapeutique fait l'objet d'un encadrement de ses taux de progression ;
5. il appartient éventuellement à une classe spécifique à faible valeur médicale ou à forte croissance.

Tout cela est-il bien raisonnable ? Du simple point de vue de la maîtrise des dépenses, ces mesures sont sans nul doute redondantes. L'« accord sectoriel » retient d'ailleurs un principe de « non-cumul » qui le reconnaît implicitement. Pourquoi si les CA respectifs

des produits, des groupes pharmaco-thérapeutiques et des laboratoires sont plafonnés, continuer à maintenir le principe de la fixation administrative des prix ? Pourquoi réguler les groupes thérapeutiques si on régule en même temps le CA des laboratoires ? Pourquoi, dès lors qu'on établit un plafond global pour l'ensemble du marché, restreindre également celle de chacune des composantes ? Rien dans l'objectif de maîtrise ne légitime un dispositif aussi complexe. Certains de nos voisins font (beaucoup) mieux avec (beaucoup) moins de moyens.

Le système manque en outre de transparence. Le menu de chaque entreprise sera négocié sur des facteurs propres changeant de l'une à l'autre. La stabilité et la lisibilité sont loin d'être satisfaisantes. Le système est lié à un Ondam annuel, et il ne comporte pas d'engagements pluriannuels comme ce serait souhaitable. Des mesures transversales peuvent toujours être décidées de manière discrétionnaire à chaque moment, quel que soit le statut des firmes au regard du conventionnement. Comme souvent en France, la politique « conventionnelle » lie plus l'industrie que l'État. Le dispositif a de plus un côté immoral : certains laboratoires peuvent être tentés de refuser le jeu conventionnel, de vendre le plus possible, au mépris éventuellement des règles de bon usage, et de se soumettre à la clause de sauvegarde qui est plafonnée, pour solde de tout compte !

Ne peut-on rompre avec cette logique de sur-administration qui ajoute une nouvelle couche réglementaire pour couvrir les défaillances des précédentes. Ne peut-on par exemple, sans renoncer à l'objectif de maîtrise, envisager de libérer complètement certains prix, par exemple ceux des médicaments génériques ou de certaines classes thérapeutiques à fort potentiel concurrentiel ?

Même si la formulation d'un objectif exclusivement financier n'est sans doute pas le meilleur outil de régulation qu'on puisse imaginer, ne pourrait-on pas au moins adopter une perspective pluriannuelle, comme les pouvoirs publics l'ont fait pour certaines disciplines médicales ? Ne pourrait-on pas le « médicaliser » davantage de manière à lui garantir une pertinence accrue vis-à-vis des besoins de santé publique ? De même, l'objectif concernant l'industrie pharmaceutique ne devrait pas être isolé de celui des autres composantes du système de santé. Le système des enveloppes verticales fermées rigidifie les évolutions et bloque les mutations structurelles du système.

1. Cf. Art L.138-10 du Code de la sécurité sociale. En fait le Conseil constitutionnel a estimé qu'il en s'agissait pas d'une sanction, mais d'une mesure fiscale.

2. Arrêt du 8 Juillet 1999, affaire C254/97. Le point en litige était que l'assiette de la contribution exceptionnelle était le CA en produits remboursables, sous déduction des dépenses afférentes à la réalisation en France d'opérations de recherche scientifique et technique. Les plaignants, des sociétés étrangères, ont fait valoir que l'assiette de ladite contribution exceptionnelle introduisait une discrimination entre les laboratoires français dont l'essentiel de la recherche est effectué en France, et les firmes étrangères dont les principales unités de recherche sont situées en dehors du territoire national.

L'attention presque exclusive portée à ces questions de prix et d'enveloppes a finalement détourné l'attention d'autres sujets beaucoup plus fondamentaux à terme de politique économique du médicament. Nous avons au moins dix ans de retard en matière de médicaments génériques et il a fallu attendre 1999, avec l'octroi aux pharmaciens d'un « droit de substitution » et la réforme des marges, pour que les éléments d'un réel développement soient enfin réunis. L'automédecination, qui se développe à l'étranger attend encore son impulsion en France : nous sommes le seul pays où le marché de l'automédecination a tendance à baisser³ ! L'évaluation économique des innovations médicamenteuses reste confinée dans son rôle de discipline académique, tandis que le « bon usage du médicament » fait davantage l'objet d'un discours rituel que d'une réelle préoccupation politique. Comment expliquer autrement qu'on ne se soit jamais réellement penché sur la fameuse question de la surconsommation pharmaceutique ?

Les acteurs de la régulation pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique française a toujours beaucoup plus contesté les modalités de la régulation des dépenses de médicaments que son principe même. Un bon système de régulation peut être un grand secours. L'industrie britannique a tiré ainsi une grande partie de son rayonnement international de son système particulier, le PPRS (*pharmaceutical price regulating system*), qui favorise les investissements de recherche et développement et de production⁴, tout en limitant la dépense pharmaceutique du National health system. En France, en se contentant pendant des années d'exercer une pression sur les prix dont l'effet a longtemps été de garantir une solvabilité à bon compte, on a fi-

nalement induit des incitations inverses. La prise de conscience de ces limites a conduit non pas à réformer la philosophie du système mais à lui rajouter de nouveaux niveaux de contrainte !

Enfin, il faut engager une réflexion fondamentale sur l'agent de la régulation : qui doit *in fine* négocier les prix avec les industriels ? L'État régulateur ou l'assurance maladie acheteuse ? Naguère complètement exclue du système de tarification des médicaments (comme d'ailleurs de la fixation des taux de remboursement), la Cnamts a fait valoir son rôle d'« acheteur avisé » de soins. À ce titre, elle a obtenu de siéger au sein du CEM dont elle était exclue. Le plan stratégique qu'a adopté son conseil d'administration, sur la proposition de son directeur général, prévoit un système de prix forfaitaire par classe de médicaments, celles-ci étant définies de manière beaucoup plus large que les « groupes pharmaco-thérapeutiques » du CEM. Le prix forfaitaire serait fixé au niveau du prix le plus bas de la classe. Si la mesure reste imprécise (on ne sait pas très clairement si ce forfait concerne les prix de marché ou seulement les prix de remboursement), la Cnamts en attend une économie substantielle située dans une fourchette de 7 à 10 milliards de francs sur 3 ans.

Une telle mesure est de nature à remettre radicalement en cause la philosophie française en matière de fixation des prix des médicaments. Elle revient de fait à transférer la responsabilité de la régulation pharmaceutique à l'assureur. Elle revient à transformer cette régulation en une relation client-fournisseur de type marchand.

Si cette transformation obéit à une certaine logique, il faut reconnaître que, telle qu'elle, elle s'inscrirait dans un cadre déséquilibré en raison du caractère largement monopolistique, ou plutôt monopsonique, de l'acheteur Cnamts. Un marché à acheteur unique est aussi socialement nuisible qu'un marché à vendeur unique, c'est une des leçons de l'analyse économique. Cette évolution du rôle de la Cnamts ne serait donc pleinement acceptable que dans un cadre concurrentiel, avec la remise en cause de son quasi-monopole comme fournisseur d'assurance maladie au premier franc. On en est encore loin.

À court terme, le dispositif institutionnel étant ce qu'il est, il reste à espérer que les autorités de tutelle sauront atténuer tout ce qu'il a de lourd, de redondant et d'obscur, par des modalités de mise en œuvre intelligentes et souples. ■

3. Moins 4% pour les produits non remboursables en 1998 !

4. Très schématiquement, le PPRS est un accord État-industrie qui assure aux entreprises qui y souscrivent une liberté dans la fixation des prix des nouveaux produits en échange d'un plafonnement de leur rentabilité à un niveau jugé « équitable ». En cas de dépassement non justifié de cette rentabilité, les firmes peuvent être assujetties à un système de reversement ou de baisse des prix. Le taux de profit cible étant calculé comme le rapport profit/capitaux investis, tout investissement qui alourdit le dénominateur permet d'augmenter la masse de profit au numérateur, notamment à travers des prix rémunérateurs. Le PPRS comprend également une clause de limitation des dépenses promotionnelles.



bibliographie

<p>Les médicaments. Pour la science, numéro spécial 241, novembre 1997.</p> <p>Beaume J.-C. <i>La philosophie du remède</i>. Actes. Colloque de Lyon, mars 1992 Seyssel : Éditions Champ Vallon, coll. <i>Milieus</i>, 1993, 352 p.</p> <p>Bouvenot G., Eschwège E. <i>Le médicament</i>. Paris : Pocket, 1995, 127 p.</p> <p>Brelet C. <i>les médecines sacrées</i>. Paris : Albin Michel, coll. <i>Espaces libres</i>, 1991, 353 p.</p> <p>Dagonet F. <i>La raison et les remèdes</i>. Paris : Puf, coll. <i>Dito</i>, 1984, 360 p.</p> <p>Dermidjian S., Sauvageot M-H, Schenckery J. <i>Le médicament</i>. Paris : Nathan, coll. <i>Repères pratiques</i>, 1998, 159 p.</p> <p>Dousset J.-C. <i>Histoire des médicaments : des origines à nos jours</i>. Paris : Payot, coll. <i>Bibliothèque scientifique</i>, 1985, 405 p.</p>	<p>Dupuy J.-P., Karsenty S. <i>L'invasion pharmaceutique</i>. Paris : Le seuil, coll. <i>Points Essais</i>, 1977</p> <p>Ehrenberg A. (dir.) <i>Drogues et médicaments psychotropes : le trouble des frontières</i>. Paris : Esprit, coll. <i>Société</i>, 264 p.</p> <p>Hutin C. <i>Le médicament contraintes et enjeux d'un marché</i>. Paris : La Documentation française, coll. <i>Notes et Études documentaires</i>, 136 p.</p> <p>Institut de l'enfance et de la famille (Idef). <i>L'enfant, sa famille et les médicaments</i>. Actes du colloque national, Paris, décembre 1993 Paris : Idef, 1994, 271 p.</p> <p>Lebrun F. <i>Se soigner autrefois</i>. Paris ; Seuil, coll. <i>Points Histoire</i>, 1995, 224 p.</p> <p>Molina N. <i>L'automédication</i>. Paris : Puf, coll. <i>Les champs de la santé</i>, 1988, 264 p.</p>	<p>Pignarre P. <i>Ces drôles de médicaments</i>. Le Plessis Robinson : Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance, coll. <i>Les empêcheurs de penser en rond</i>, 1990, 144 p.</p> <p>Pignarre P. <i>Les deux médecines. Médicaments, psychotropes et suggestion thérapeutique</i>. Paris : Éditions la Découverte, coll. <i>Sciences et société</i>, 1995, 191 p.</p> <p>Pignarre P. <i>Qu'est-ce qu'un médicament ? Un objet étrange entre science et société</i>. Paris : Éditions La Découverte, coll. <i>Sciences et société</i>, 1997, 169 p.</p> <p>Pignarre P. <i>Puissance des psychotropes, pouvoir des patients</i>. Paris : Puf, coll. <i>Science, histoire et société</i>, 1999, 160 p.</p> <p>Richard D., Senon J.-L. <i>Le médicament</i>. Paris Flammarion, coll. <i>Dominos</i>, 1997, 128 p.</p>
--	--	--

adresses utiles

<p>Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) 143-147, boulevard Anatole France France 93285 Saint-Denis Cedex Tél. : 01 55 87 30 00 http://agmed.sante.gouv.fr</p> <p>Agence européenne du médicament 7, Westferry Circus Canary Wharf E 14-4HB Londres Royaume-Uni Tél. : 00 44 171 418 84 00</p>	<p>Snip Syndicat national de l'industrie pharmaceutique 88, rue Faisanderie 75016 Paris Tél. : 01 45 03 88 88</p> <p>Conseil national de l'Ordre des pharmaciens 89, rue Faisanderie 75016 Paris Tél. : 01 40 72 42 00</p>	<p>Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) Direction des études et de l'information pharmaco-économiques (Deipe) 143-147, boulevard Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex Tél. : 01 55 87 38 35</p>
--	--	--