



La politique du médicament

Dossier coordonné par
Joël Ankri, Rémy Collomp et Marie Herr

Les Français sont les premiers consommateurs de médicaments innovants en Europe. Aujourd'hui, la politique du médicament est confrontée à deux enjeux majeurs : garantir la sécurité avec une prise en charge médicamenteuse sûre et efficace, et permettre un accès équitable à l'innovation. Depuis quelques années, de nombreuses spécialités pharmaceutiques arrivent sur le marché à des prix très élevés, posant le problème du financement de l'innovation tout en assurant la soutenabilité de notre système de santé.

Le médicament aujourd'hui

Les Français sont les premiers consommateurs de produits innovants en Europe, avec une dépense plus importante que leurs voisins. L'évaluation de la sécurité des médicaments, les informations sur leur bon usage ou l'étude de leur efficacité ont pris une place accrue dans la politique du médicament.

La consommation de médicaments en France

Les Français seraient les plus grands consommateurs de médicaments en Europe. Cette idée reçue est régulièrement relayée par de nombreux médias, sans que personne ne songe à la confronter à la réalité des faits. Elle a été inspirée par la situation qui prévalait réellement en France encore jusqu'au début des années 2000, mais elle doit désormais être sérieusement révisée à la lumière des dernières données disponibles. Si la France conserve une position élevée en termes de consommation de médicaments par rapport à ses voisins européens, elle ne figure plus systématiquement dans le haut du classement et est désormais rattrapée par les autres pays. La singularité de la consommation pharmaceutique française se manifeste désormais davantage par la place qu'elle accorde aux produits plus récents et plus coûteux au détriment des produits éprouvés plus anciens. Cette structure de la consommation largement orientée vers la nouveauté se traduit par des dépenses comparativement plus importantes que celles observées dans les pays voisins.

Une consommation de médicaments en ville financée à hauteur de 69 % par l'assurance maladie obligatoire

En 2015, la consommation de médicaments en France s'élève à 38,3 Md€, dont 34 Md€ en ville – soit 516 €

par Français [30] – et 4,3 Md€ à l'hôpital [18]. Ces montants doivent être comparés à ceux qui sont engagés sur les autres postes de la consommation de soins et de biens médicaux (CSBM) : la consommation de soins hospitaliers, la consommation de soins de ville, la consommation de transports de malades et la consommation des autres biens médicaux (notamment les dispositifs médicaux). En 2015, la CSBM représente une enveloppe globale de 194,6 Md€, au sein de laquelle le médicament ne pèse que pour 17 %, assez loin derrière les soins hospitaliers (47 %) et les soins de ville (26 %). Le poids du médicament n'a d'ailleurs cessé de diminuer au cours de la dernière décennie (il représentait 20,1 % de la CSBM en 2008), alors que sur la même période progressaient les parts des autres postes de la CSBM. L'évolution de la consommation de médicaments au cours des dix dernières années fait intervenir des effets de volume et des mouvements de prix, tous orientés à la baisse. En 2015, la consommation de médicaments baisse de 0,5 %, ce qui s'explique par une diminution des prix (- 4 %) et par une hausse modérée des quantités (+ 3,6 %). Le dynamisme de l'évolution des volumes qui caractérisait le début de la décennie (en 2007 : + 6,2 %; en 2009 : + 4 %) a laissé place à un ralentissement très important dès 2010 (+ 2,5 % en 2010) qui a marqué l'entrée dans un cycle de progression

Sylvain Pichetti
Maître de recherche
Catherine Sermet
Directrice adjointe
Institut de recherche
et documentation en
économie de la santé
(Irdes)

*Les références entre
crochets renvoient
à la Bibliographie
générale p. 48.*



annuelle plus modeste (+ 1,5 % en 2012 ; + 2,6 % en 2014). Plusieurs facteurs peuvent potentiellement expliquer cette rupture de cycle : les actions engagées par l'assurance maladie obligatoire dans le cadre de la maîtrise médicalisée, qui ont contribué à modifier les comportements de prescription, les actions ciblées sur certaines classes thérapeutiques (par exemple, les campagnes orchestrées sur la prescription des antibiotiques), ou encore les effets des remboursements des médicaments à service médical rendu insuffisant ont contribué à ce net ralentissement des volumes de consommation [3].

Au-delà des volumes, l'évolution de l'effet de structure doit également être prise en compte : tant que l'indicateur est positif, il rend compte d'une déformation de la structure de consommation vers les produits les plus récents et les plus coûteux. S'il devenait négatif, il témoignerait d'une déformation de la structure de consommation vers les médicaments les moins coûteux, et donc vers les médicaments génériques. Au cours de la dernière décennie, il a été de forte ampleur entre 2006 et 2008 (+ 11,1 % en 2006, + 6,1 % en 2007 et + 8,3 % en 2008) et est désormais plus contenu (+ 2,6 % en 2014) [14]. Cet effet de structure demeure toutefois largement positif, et ce en dépit de l'arrivée de nouveaux médicaments génériques. Les prix des médicaments remboursables diminuent chaque année depuis 2007 de plus de 2 % par an, et même à un rythme encore plus soutenu depuis 2012 (- 3,2 %) [18]. Ce mouvement s'explique par des baisses de prix ciblées dans certaines classes thérapeutiques, l'instauration et l'accélération de la diffusion des médicaments sous tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) ainsi que la progression des médicaments génériques dans le panier de médicaments remboursables. L'indice des prix des médicaments poursuit donc sa tendance baissière. La progression à la hausse des prix des médicaments non remboursables, que les laboratoires fixent librement, ne parvient pas à compenser la baisse de prix des médicaments remboursables, qui représentent 89 % en valeur des médicaments consommés.

Cette consommation de médicaments demeure largement financée par les régimes de base de l'assurance maladie, à hauteur de 69,1 %, tandis que les organismes de couverture complémentaire interviennent à concurrence de 13,6 %, l'État 1 % et que les ménages supportent 16 % de la dépense [30]. La part de la Sécurité sociale dans le financement du poste médicament a eu tendance à augmenter depuis 2009 (66,9 %), ce qui dément l'idée répandue d'un désengagement des régimes de base dans le financement du médicament. Cet accroissement de la participation de l'assurance maladie obligatoire s'explique à la fois par la prise en charge publique de médicaments coûteux (tels que les traitements contre l'hépatite C) et par l'accroissement des flux d'admission dans le régime des affections de longue durée (ALD) lié au vieillissement de la population française [18]. Les dépenses de médicaments

des 9,9 millions de personnes admises en ALD sont prises en charge à 100 %, dès lors qu'elles sont en lien avec la pathologie exonérante. Par contre, si on remonte au début de la décennie, la part de la Sécurité sociale dans le financement du médicament avait légèrement décliné entre 2006 (68,5 %) et 2008 (66,8 %) ce qui était lié à la fois aux remboursements de médicaments à service médical rendu insuffisant, qui s'étaient produits en 2006, et à la mise en place d'une franchise de 50 centimes d'euro par boîte de médicament [18]. Sur cette période, les organismes de couverture complémentaire n'ont pas continué à prendre en charge les médicaments remboursés par l'assurance maladie obligatoire ni la franchise sur les boîtes de médicaments, de telle sorte que cette dépense supplémentaire sur le médicament s'est déportée sur les ménages : les ménages endossaient 13,6 % de la dépense de médicaments en 2006, et 16 % en 2015 [18]. En considérant le reste à charge des ménages sur l'ensemble des dépenses de santé, le poste médicament pèse assez lourdement (33 %) [18], en deuxième position après le reste à charge lié aux soins de ville (38 %) mais très loin devant le reste à charge hospitalier (seulement 13,1 %), le plus souvent écarté compte tenu des règles d'exonération qui prévalent pour les séjours hospitaliers de chirurgie.

Dans ce panorama qui accorde une place prépondérante au médicament remboursable, le marché français de l'automédication demeure assez modeste au regard de ce qui peut être observé dans les autres pays [3, 30]. D'après l'Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable (Afipa), l'automédication a représenté en 2014 un marché de 2,2 Md€, soit l'équivalent de 8 % du marché domestique en valeur, à comparer à une fraction plus élevée dans les autres pays voisins, entre 12 et 20 % [30]. La part de marché de l'automédication en France en volume s'établissait à 15,4 %, loin derrière une moyenne européenne de 32,3 % [2]. Les dépenses en automédication ont représenté en 2014 32,10 € par Français, soit un montant plus faible que la dépense moyenne réalisée dans les autres pays européens (45,80 € par personne) [2]. Les médicaments consommés en automédication correspondent à des indications thérapeutiques assez ciblées : voies respiratoires (23,5 % du marché en valeur), analgésie (20 %), voies digestives (13 %), dermatologie (9,8 %), circulation (6,1 %) [1].

Une consommation de médicaments qui varie avec l'âge, le sexe, l'état de santé et la situation socio-économique

De façon attendue, la probabilité de consommer des médicaments est croissante avec l'âge des individus : 12,6 % des personnes âgées de moins de 16 ans déclarent avoir consommé des médicaments prescrits au cours des dernières 24 heures, tandis que la proportion passe à 26,7 % pour les personnes âgées de 16 à 39 ans, puis à 48,9 % pour les personnes

âgées de 40 à 64 ans et culmine à 81,7 % pour les personnes âgées de 65 ans et plus [17]. En revanche, la proportion des assurés qui déclarent avoir consommé des médicaments non prescrits au cours des dernières 24 heures demeure quasiment stable sur toute la période qui court du début de la vie jusqu'à 65 ans (5,9 % des personnes âgées de 16 à 39 ans et 5,5 % des personnes âgées de 40 à 64 ans) et décroît même à partir de 65 ans (seulement 2,3 %) [17]. Les femmes ont une plus forte probabilité d'avoir consommé des médicaments – prescrits ou non – au cours des dernières 24 heures (52,5 % contre 35,5 % pour les hommes), ce qui est sans doute explicable à la fois par le fait qu'elles déclarent davantage de maladies que les hommes et un état de santé moins bon, et par la propension plus élevée qu'elles ont à consulter des médecins, qu'ils soient généralistes ou spécialistes.

La probabilité de consommer des médicaments est également très directement reliée à l'état de santé général déclaré par les individus : à âge et sexe comparables, les personnes qui annoncent un état de santé très bon déclarent moins souvent avoir consommé des médicaments au cours des dernières 24 heures (0,61) que les personnes qui déclarent un état de santé mauvais (1,33). Ce résultat est d'ailleurs confirmé par la consommation de médicaments beaucoup plus fréquente des personnes qui sont exonérées du ticket modérateur pour raison médicale – elles le sont principalement au titre de l'admission en affections de longue durée (ALD) – (1,30) par rapport à la consommation des assurés non exonérés (0,91). Les données de l'Enquête santé et protection sociale (ESPS) 2012 montrent que la consommation annuelle moyenne de médicaments des personnes en ALD est plus de 8 fois plus élevée que celle des assurés qui ne sont pas en ALD : 1 525 € versus 180 €. Il persiste par ailleurs une variabilité au sein même des assurés en ALD : les 5 % de personnes en ALD qui consomment le plus se font rembourser 388 boîtes de médicaments par an pour un remboursement total de près de 3 500 € [30] en moyenne. À titre de comparaison, les 5 % d'assurés de droit commun qui consomment le plus se font rembourser 188 boîtes de médicaments pour un montant moyen de 1 000 €.

L'absence de couverture complémentaire ou le fait de bénéficier de la CMU-C (Couverture maladie universelle complémentaire) sont des situations associées à une moindre déclaration de consommation de médicaments (respectivement 0,88 et 0,96) par rapport au fait de bénéficier d'une couverture complémentaire (1,01). Par ailleurs, certaines catégories socioprofessionnelles sont plus souvent associées à une déclaration de consommation de médicaments au cours des dernières 24 heures, à âge et sexe comparables : les inactifs n'ayant jamais travaillé (1,15), les employés administratifs (1,06), les employés de commerce ou les cadres et professions intellectuelles (1,04), au contraire des artisans et commerçants (0,93) ou des

agriculteurs (0,94), qui déclarent en consommer moins souvent. À âge et sexe comparables, les assurés des trois principaux régimes de base de l'assurance maladie ne déclarent pas la même fréquence de consommation de médicaments au cours des dernières 24 heures : les assurés du régime social des indépendants (RSI) (0,92) ainsi que les assurés du régime agricole (0,95) le déclarent moins souvent, comparativement aux assurés du régime général (1,01).

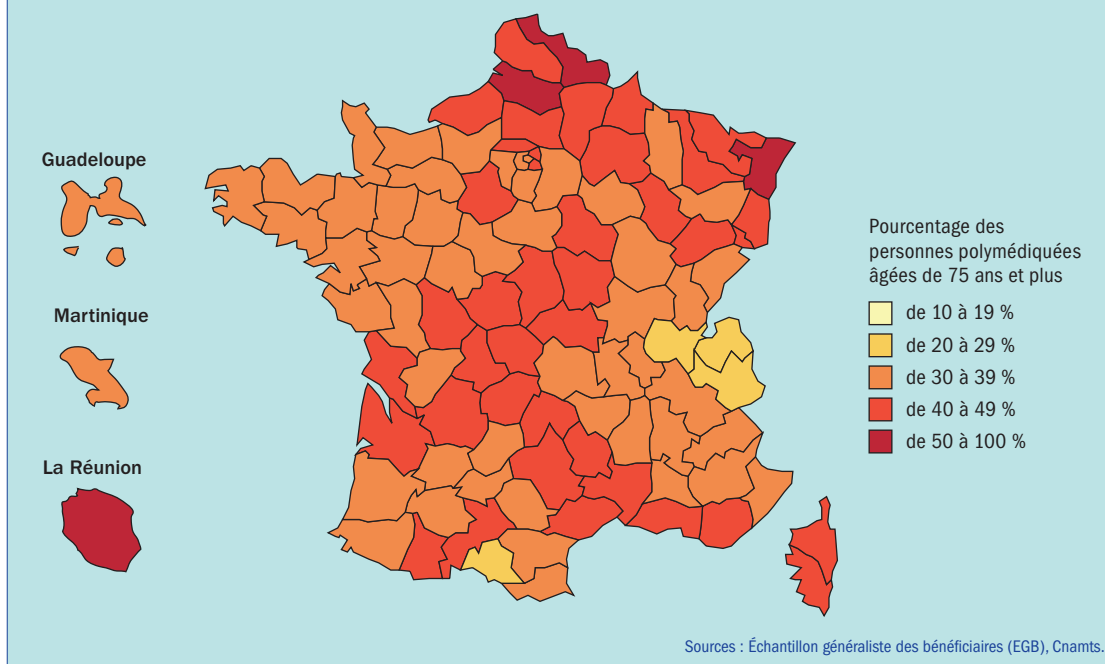
L'Enquête santé et protection sociale (ESPS) 2010 [17] de l'Irdes (Institut de recherche et documentation en économie de la santé) permet également de connaître les fréquences des classes ATC (anatomique, thérapeutique, chimique) que les individus déclarent avoir consommées au cours des dernières 24 heures. Ces fréquences épousent logiquement les prévalences des maladies. 17,8 % des personnes enquêtées déclarent avoir consommé des médicaments liés à l'appareil cardiovasculaire (médicaments de cardiologie, anti-hypertenseurs, hypolipémiants), avec une faible différenciation selon le sexe des individus (16,8 % chez les hommes et 18,8 % chez les femmes). 13 % des individus déclarent avoir consommé des médicaments liés au sang et aux organes hématopoïétiques (anti-thrombotiques, antihémorragiques...) (14,2 % chez les hommes et 11,9 % chez les femmes). 11,8 % des individus déclarent avoir consommé des médicaments associés au système nerveux central (anesthésiques, analgésiques...), avec une consommation plus accentuée chez les femmes (14,6 %) que chez les hommes (8,8 %). La déclaration de consommation de psychotropes est deux fois plus fréquente chez les femmes (10,9 %) que chez les hommes (5,1 %).

Du fait de l'augmentation des maladies chroniques avec l'âge, la polymédication – définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments » [36] – est très fréquente chez les personnes âgées. Elle constitue un réel enjeu de santé publique par la fréquence de l'iatrogénie qui lui est associée. En 2013, les personnes âgées de 75 ans et plus ont en moyenne été remboursées de 9 molécules différentes par trimestre [28]. 87,4 % des 75 ans et plus ont eu 5 molécules différentes ou plus remboursées en moyenne par trimestre, et 40,5 % 10 molécules ou plus. Toutes choses égales par ailleurs, les facteurs associés à la polymédication sont le sexe féminin et un âge supérieur à 85 ans, avoir déclaré une affection de longue durée, avoir consulté un médecin hospitalier ou un médecin spécialiste dans l'année, et le nombre de médecins différents consultés dans l'année. Le fait de résider dans certains départements du Nord ou du Centre et dans quelques départements du Centre plutôt qu'à Paris est également associé au fait d'être polymédiqué (figure 1). Enfin, les assurés de la MSA (Mutualité sociale agricole) et du RSI sont moins souvent polymédiqués que les assurés au régime général.



figure 1

Fréquence de la polymédication cumulative (nombre de molécules remboursées par trimestre) au seuil de 10 molécules selon les départements (en pourcentage)



Une consommation toujours élevée mais une croissance moindre que chez nos voisins européens

Historiquement une des plus élevées d'Europe, tant en valeur qu'en volume, la consommation pharmaceutique française a désormais perdu sa place prépondérante. Entre 2000 et 2011, et grâce au double effet d'un ralentissement de la croissance en France combiné à des politiques spécifiques d'encouragement à la prescription dans d'autres pays, la plupart des classes thérapeutiques ont reculé au troisième ou au quatrième rang des sept pays européens faisant l'objet de la comparaison [19]. Les données de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques), couvrant un plus large éventail de pays hors et en Europe, confirment cette position désormais moyenne de la France [4]. Ainsi la consommation d'antilipidiques en France a augmenté de 68 % en 11 ans, tandis qu'elle a progressé de 847 % au Royaume-Uni par exemple. De même, pour les antidiabétiques, la France est passée du 1^{er} au 4^e rang avec une augmentation de 36 % en 11 ans alors que l'Espagne, passée au 1^{er} rang, a augmenté sa consommation d'antidiabétiques de 50 % et l'Allemagne, désormais au 2^e rang, de 73 % [19]. La France reste toutefois au 1^{er} rang pour une classe de médicaments, les antibiotiques, et ce malgré une baisse de la consommation de 15 % résultant de campagnes répétées pour en limiter l'utilisation.

En termes de dépenses, cependant, la France se maintient parmi les premiers. D'après l'OCDE, avec un montant par

personne de 596 \$PPA¹ en 2013, elle se situe au 9^e rang en termes de dépenses en pharmacie de ville (à l'exclusion de l'hôpital), précédée en Europe par l'Allemagne, l'Irlande et la Belgique [4]. En 2014, le coût moyen par habitant pour les huit classes² les plus couramment utilisées en médecine générale s'élève à 89 €, bien plus élevé qu'en Finlande (74 €) ou au Royaume-Uni (60 €) [10], conférant ainsi la 1^{re} place à la France (figure 2).

Cette supériorité de la France en matière de dépenses s'explique en partie par une prescription orientée vers des produits coûteux non génériques. Ainsi, d'après l'OCDE, alors que la part de marché des génériques en volume au Royaume-Uni et en Allemagne dépassait respectivement 70 % et 50 % dès 2003, elle reste encore très faible en France, où elle a atteint 30 % en 2013 [4]. Une comparaison de la structure de consommation des antidiabétiques impliquant quatre pays – la France, l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Australie – montrait sur des données de 2011 [38] que la consommation française laissait moins de place à la metformine, molécule qui figure pourtant dans les recommandations de bonne pratique et qui présente un coût de traitement journalier beaucoup plus faible car la molécule est générique

1. Les dépenses sont converties en dollars PPA (parité de pouvoir d'achat) pour prendre en compte les taux de change et les différences de niveau de prix entre les pays.

2. Antibiotiques, antidépresseurs, antidiabétiques oraux, antihypertenseurs, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), hypolipémiants, antiasthmatiques, anxiolytiques et hypnotiques.

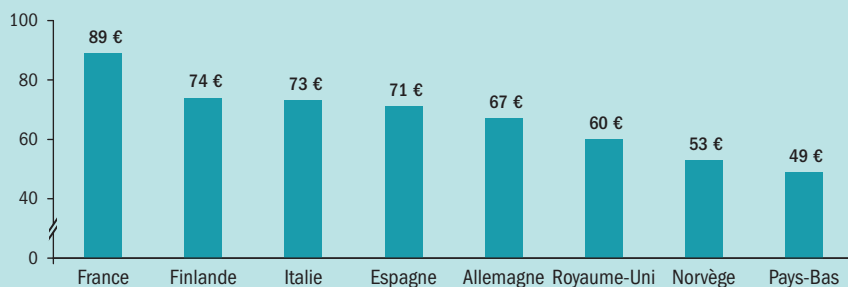
depuis déjà longtemps. La metformine ne représentait que 38,5 % des traitements en France, contre 43,6 % en Australie, 48 % en Allemagne et même 50,3 % au Royaume-Uni. Pour ce qui concerne les statines et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), la France est même un des rares pays dans lequel la part des molécules génériques dans le total des prescriptions en volume a diminué sur la période 2004-2008 alors que le brevet des principales molécules de ces classes a expiré durant la période. Elle est passée de 60 % à 46 % pour les IPP et de 65 % à 46 % pour les statines [34]. Les actions récentes entreprises par l'assurance maladie afin d'améliorer l'efficacité des prescriptions (rémunération sur objectifs de santé publique, ROSP) ont cependant porté leurs fruits, avec une part de statines dans le répertoire ayant atteint 70 % fin 2015 [9], et il

semble que la croissance du marché des génériques se poursuive ces dernières années (+ 7 points de pourcentage entre 2011 et 2015) [9] (figure 3).

Une récente étude de comparaison internationale impliquant treize pays et portant exclusivement sur une sélection de médicaments récents, innovants et coûteux a confirmé cette orientation vers les produits coûteux : la France était la première utilisatrice de ces médicaments [37]. Les domaines thérapeutiques inclus dans cette étude sont le cancer, la sclérose en plaque, l'infarctus du myocarde, la maladie d'Alzheimer, l'hépatite C, l'ostéoporose, la détresse respiratoire du nouveau-né, les médicaments anti-TNF, les nouveaux antipsychotiques, les statines, les nouveaux anticoagulants oraux, et les médicaments de la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge).

figure 2

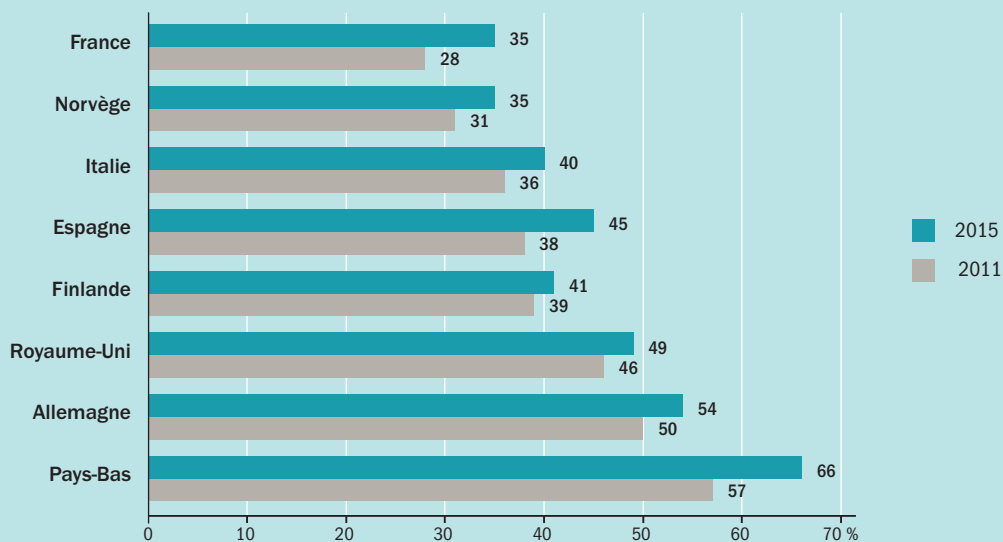
Coût moyen par habitant en 2014 pour les huit classes thérapeutiques les plus courantes (en euros)



Source : [9], d'après IMS Health MIDAS 2015.

figure 3

Part de marché des génériques en 2011 et en 2015 hors paracétamol (en unités standard)



Source : [9].



Cette appétence pour les produits plus récents, spécifique à la France, a pu s'expliquer par le passé par le poids exercé par l'industrie pharmaceutique au travers des visites organisées par ses délégués auprès des médecins [16, 20]. Cela est sans doute moins vrai aujourd'hui, à l'heure d'une réduction importante des effectifs des visiteurs médicaux (en 2015, 12 326 visiteurs médicaux, soit - 31 % par rapport à 2010) [30]. L'efficacité de la

prescription semble avoir des marges d'amélioration en France à un horizon assez proche : tout d'abord par le biais de l'introduction de modes de rémunération innovants des médecins, en marge du paiement à l'acte (exemple déjà cité de la ROSP), mais aussi suite à la reconfiguration de la médecine générale autour de l'exercice de groupe, dont on sait qu'il favorise une prescription plus économe et mieux maîtrisée [45].

La place de l'évaluation médico-économique dans la politique du médicament

Dr Bruno Detournay
Économiste
de la santé,
Cemka-Eval

L'introduction en France de l'évaluation médico-économique dans la politique du médicament a constitué, en apparence, un changement de paradigme considérable. Cette innovation a été précédée par une longue période où la place du calcul économique dans les décisions en santé était largement contestée. La déontologie médicale s'opposait à une démarche susceptible de priver un patient d'un traitement efficace, et nombre de médecins considéraient qu'ils n'étaient pas de leur ressort de prendre en compte les conséquences économiques de leurs décisions. Les syndicats médicaux voyaient essentiellement dans la démarche un nouvel outil de maîtrise comptable des dépenses. Surtout, les politiques n'appréciaient guère de donner un rôle trop important à l'expertise dans les prises de décision, et certains économistes eux-mêmes remettaient régulièrement en cause les fondements théoriques d'une démarche pragmatique, naturellement pluridisciplinaire et assez éloignée de la recherche académique en économie.

Peu à peu néanmoins, des intérêts souvent contradictoires ont fini par converger pour donner une place réglementaire à l'évaluation médico-économique des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux). Tout en continuant à mettre en œuvre différentes formes de régulation financière, les gouvernements successifs et les organismes payeurs ont pensé qu'il y avait là, dans un contexte de rigueur budgétaire accrue, un nouveau levier de négociation avec les industriels. Ces derniers, bien que partagés, ont fini par considérer que la démonstration de l'efficacité attendue de leurs produits pourrait contribuer à justifier au cas par cas les prix élevés qu'ils sollicitaient. Le contexte international était également favorable car marqué par la mise en place dès 1999 au Royaume-Uni du NICE (National Institute for Health and Care Excellence) et son influence grandissante dans de nombreux pays. Enfin, l'absence de transparence des rapports entre pouvoirs publics et industriels du médicament heurtait une opinion soucieuse de justification des choix effectués, et il y avait là la possibilité de répondre partiellement à cette demande.

Une évaluation médico-économique informationnelle

Le décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012¹ relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé (HAS) a constitué le socle du développement de l'évaluation économique des produits de santé dans la perspective d'établir, en primo-inscription comme lors des réévaluations, l'efficacité des innovations. Toutefois, contrairement au Royaume-Uni, où les travaux du NICE jouent un rôle décisionnel dans la plupart des cas, en France le choix a été fait de mettre en place une évaluation médico-économique à caractère avant tout informationnel. Les deux modèles continuent de s'opposer sur plusieurs points. Les avis du NICE déterminent si la prise en charge collective d'un traitement sera assurée par le National Health Service (NHS) et ils s'imposent dans la plupart des cas, tant au ministre et au secrétaire d'État à la Santé qu'aux Clinical Commissioning Groups (CCGs), qui assurent la gestion locale des soins de santé. À l'inverse, les avis de la Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP)² ne jouent actuellement aucun rôle direct dans les décisions de remboursement. Au Royaume-Uni, les prix des médicaments sont librement fixés par les laboratoires au moment de leur mise sur le marché mais les profits réalisés par les entreprises sont encadrés. Le NICE n'intervient donc pas dans les négociations qui peuvent avoir lieu entre l'industrie pharmaceutique et le gouvernement. En France, le destinataire premier des avis de la CEESP est le CESP (Comité économique des produits de santé)³, qui est l'organisme

1. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé, *JORF* n° 0231 du 4 octobre 2012, p. 15522, texte n° 8.

2. La Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la Haute Autorité de santé contribue à la prise en compte de l'intérêt d'un produit de santé dans les décisions concernant leur prix et leur remboursement.

3. Le Comité économique des produits de santé (CEPS), organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la Santé, de la Sécurité sociale et de l'Économie, est principalement chargé par la loi de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'assurance maladie obligatoire.

interministériel chargé par la loi de fixer les prix des médicaments remboursés par l'assurance maladie obligatoire. Si les avis formulés par la CEESP devaient avoir un impact, cela devrait donc principalement se situer au niveau de la négociation des prix des médicaments. Les avis du NICE se traduisent par une recommandation positive ou négative de prise en charge. Les avis de la CEESP incluent trois types d'informations : la recevabilité méthodologique des modèles soumis par les industriels, l'efficacité attendue à différents niveaux de prix et les éléments nécessaires pour compléter le résultat d'efficacité et mener à bien une éventuelle évaluation post-inscription. Le NICE se prononce par référence à une valeur seuil établie pragmatiquement sur la base d'un consensus d'experts (30 000 £ par QALY [*quality-adjusted life year* ou année de vie pondérée par la qualité] gagné). La CEESP ne dispose pas d'un référentiel explicite pour l'interprétation des résultats des évaluations (ce qui ne signifie pas pour autant qu'il n'existe pas des seuils implicites dans l'esprit des évaluateurs).

La démarche française fait donc de la recevabilité méthodologique le seul élément dont les conséquences sont clairement inscrites dans les textes disponibles. Les conventions (accord-cadre du 31/12/2015 entre le Leem et le CEPS [29]) garantissent pour les médicaments ayant obtenu une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau I à III que le niveau de prix ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les quatre principaux marchés européens comparables à la France. Or, cette garantie n'est plus applicable si une réserve méthodologique majeure a été émise dans l'avis de la CEESP, sauf si cette réserve est reconnue comme inévitable par la CEESP ou si la CEESP ne s'est pas prononcée sur ce point.

Le résultat principal de la démarche d'évaluation économique, qui est l'appréciation de l'efficacité attendue, ne constitue aujourd'hui qu'une information complémentaire destinée au CEPS, dont l'utilité dans la négociation de prix n'est pas explicitement documentée. Si la lettre de mission au président du CEPS de 2013 [8] indiquait que les négociations tarifaires devaient prendre en considération les résultats d'évaluations médico-économiques, un rapport de l'Igas [24] et le rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments [41] publiés un peu plus tard constataient tous deux les difficultés du CEPS à s'approprier les avis de la CEESP du fait de « l'absence de compétences internes » pour en tirer tous les enseignements, mais aussi du fait du manque de lisibilité des avis.

Quelques précisions ont été apportées depuis la parution de ces constats.

L'évaluation médico-économique doit jouer un rôle important dans la détermination des prix

Dans son rapport d'activité pour l'année 2015 [8], le CEPS mentionne considérer l'avis de la CEESP à différents niveaux, par exemple pour s'opposer à la procédure d'inscription accélérée prévue par l'article

L.162-17-6 du Code de la Sécurité sociale en faveur de certains médicaments dont a été reconnu le caractère innovant, ou pour déroger aux règles de fixation des prix de cession ou des tarifs de responsabilité des spécialités achetées par les hôpitaux. Le CEPS indique également, dans les questions et réponses figurant dans le rapport, être amené à prendre en compte les avis médico-économiques de la CEESP pour fixer le prix de certains produits, mais sans autre précision.

L'accord-cadre Leem-CEPS du 31/12/2015 [29] indique qu'en primo-inscription, et en application de la réglementation en vigueur, les parties conviennent de dispositions conventionnelles permettant d'assurer les conditions d'efficacité. Pour les médicaments bénéficiant d'une garantie de prix européen, ces dispositions s'entendent, sauf accord conventionnel particulier, sous forme de remises en primo-inscription ; elles se traduisent, au terme de la période de garantie de prix, sous forme d'un programme de baisses annuelles du prix. Lors du renouvellement d'inscription, l'efficacité constatée en vie réelle à l'issue d'une évaluation médico-économique faisant l'objet d'un avis de la CEESP peut être prise en compte dans le prix fabricant hors taxes.

La nouvelle lettre de mission du 17 août 2016⁴ au président du CEPS indique à nouveau que l'évaluation médico-économique doit jouer un rôle important dans la détermination des prix. Cette lettre impose au CEPS de fixer ces derniers, et le cas échéant des remises, de manière à garantir l'efficacité du produit et un impact budgétaire soutenable en tenant compte des éventuelles économies générées pour l'assurance maladie par le produit. Le CEPS doit s'appuyer pour cela sur les analyses, notamment de sensibilité, de la CEESP. Les ministres concernés demandent également au CEPS d'établir une doctrine de prise en compte de l'efficacité des produits et de leur impact budgétaire, et de rendre cette doctrine publique.

Un tel travail est donc à venir. Il va sans doute se heurter à de nombreuses difficultés. Parmi ces dernières, on peut citer au moins deux obstacles majeurs. Le premier tient au refus de disposer de critères clairs définissant l'efficacité. La référence à une valeur explicite d'un seuil de ratio coût-efficacité incrémental favoriserait la cohérence de la prise de décision, son impartialité et son adéquation par rapport aux objectifs du système de santé. Mais l'affichage d'une telle valeur aurait pour principal inconvénient de constituer de fait une cible à atteindre pour toute évaluation. Les alternatives ne manquent pourtant pas pour établir les seuils d'acceptabilité. Il peut s'agir de seuils exogènes : valeur de la vie statistique, valeur résultant des décisions antérieures dans le domaine de la santé, propension à payer collective, etc. Mais il peut s'agir également de seuils endogènes définis par le cadre budgétaire fixé ou par l'analyse de la frontière d'efficacité spécifique de l'indication étudiée.

4. Lettre d'orientation des ministres au président du CEPS du 17 août 2016. Disponible sur http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/la_lettre_d_orientation_des_ministres_du_17_aout_2016-2.pdf

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 48.



Une revue de la littérature conduite par la HAS sur ce sujet [22] n'a pas permis de conclure.

Un second obstacle tient aux difficultés de la conduite des évaluations. Des progrès semblent avoir été accomplis dans ce domaine et les réserves majeures prononcées par la CEESP sont moins fréquentes aujourd'hui qu'hier. Toutefois, de nombreux aspects méthodologiques demandent encore à être clarifiés dans ce domaine. Parmi ces derniers, on peut évoquer le caractère virtuel des coûts pris en compte dans les analyses économiques. Ainsi, par exemple, le prix des produits pharmaceutiques considéré dans ces analyses est un prix facial toutes taxes comprises alors que l'approche économique voudrait que soit considéré un prix réel, sans doute hors taxes. Un tel prix ne pourrait être estimé qu'avec une plus grande transparence des conventions établies et après un temps plus ou moins prolongé de commercialisation. Une telle transparence irait cependant à l'encontre des possibilités de négociation entre industriels et pouvoirs publics, et elle n'est donc pas à l'ordre du jour.

Que conclure ? Après seulement deux ans d'existence depuis la mise en œuvre effective du décret

du 2 octobre 2012, l'évaluation médico-économique s'est installée dans le paysage de l'évaluation des produits de santé en primo-inscription. À ce jour, près de 40 avis d'efficacité sur les médicaments ont été rendus et une vingtaine d'avis rendus publics, postérieurement à l'étape de négociation des prix avec le CEPS. Si les observateurs s'accordent pour considérer que cette évaluation contribue aujourd'hui à améliorer la connaissance du décideur public quant aux enjeux de ses décisions de remboursement et de prix, son impact réel sur les niveaux de prix des médicaments reste encore difficile à apprécier. Il sera de la responsabilité du CEPS, sans doute en coordination avec la CEESP, de préciser dans les prochains mois comment le contenu des avis qui lui sont soumis doivent influencer la négociation des prix. En l'absence de cette explicitation, on peut penser qu'une partie des objectifs poursuivis à travers l'introduction de l'évaluation économique dans les processus d'accès au marché des médicaments ne seront pas atteints, qu'il s'agisse de limiter l'arbitraire apparent des décisions ou d'infléchir le niveau des demandes de prix formulées pour certains produits pharmaceutiques. ■■

La pharmaco-épidémiologie en 2017 : place aux big (mais bonnes) data

Dr Mahmoud Zureik
Directeur scientifique
et de la stratégie
européenne à
l'Agence nationale
de sécurité du
médicament et des
produits de santé
(ANSM)

*Les références entre
crochets renvoient
à la Bibliographie
générale p. 48.*

Le développement récent de la pharmaco-épidémiologie à partir des grandes bases de données constitue une étape essentielle dans la recherche et la surveillance des produits de santé. En effet, l'épidémiologie des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux...) contribue, depuis quelques années, au processus d'aide à la décision pour l'évaluation de la sécurité des produits de santé. Son développement, en complément des systèmes de vigilance et de la recherche active de signaux, d'études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé, permet de disposer d'une vision globale du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle et ainsi de renforcer la surveillance des produits de santé. Cette approche de pharmaco-épidémiologie pour la recherche et la surveillance peut être assurée, en partie, grâce aux différentes bases de données disponibles et/ou à collecter. Les principales bases de données en France sont celles de l'assurance maladie (essentiellement le Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie [Sniiram] et l'Échantillon généraliste de bénéficiaires [EGB]), celle sur les causes médicales de décès, les cohortes (Constance, 3C, i-Share, Hepather...) et le Dossier pharmaceutique (DP).

Un intérêt particulier est porté au Sniiram et à l'EGB, qui porte sur des données individuelles. En effet, la

France est un des rares pays qui disposent de bases de données médicales, sociales et économiques nationales centralisées, constituées et gérées par des organismes publics, couvrant de façon exhaustive et permanente l'ensemble de la population dans divers domaines stratégiques : utilisation des produits de santé, recours aux soins, hospitalisation, handicaps, prestations et situation professionnelle et sociale. Ces bases de données présentent évidemment des limites diverses en termes de qualité et de validité des données, variables selon les types d'utilisation que l'on peut envisager. Ces bases de données, concernant plus de 60 millions de personnes, constituent néanmoins un patrimoine immatériel considérable, vraisemblablement sans équivalent au monde [23].

L'échantillon dit généraliste de bénéficiaires (EGB) résulte d'un sondage au 1/97^e sur une clé du numéro d'identification des bénéficiaires, qu'ils aient ou non perçu des remboursements de soins. L'EGB permet ainsi de suivre l'évolution de la consommation de soins de près de 670 000 bénéficiaires (hors fonctionnaires et étudiants), sur vingt ans, sélectionnés à partir d'une clé de tirage. Cette base, créée depuis 2006, répondra à certaines problématiques (évolution de consommation, évaluation avant-après suite par exemple à une décision...) mais elle ne répondra pas aux thématiques concernant des

populations dont les pathologies, les consommations et/ou les risques sont peu fréquents. Le Sniiram regroupe les données en matière de consommation de soins de différents régimes, mais également d'autres bases comme le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), intégrées depuis 2006, et les données du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC), qui sont en cours d'intégration. Les données accessibles partagées du Sniiram sont disponibles à travers différents types de bases de données :

- données agrégées : les entrepôts de données, traduction de *datamarts*, sont organisés par grands domaines, dans lesquels ne figurent plus l'identification du bénéficiaire ou du prescripteur ;
- données individuelles exhaustives : l'ensemble des données de liquidation des organismes d'assurance maladie (actes et prestations remboursés) sont visibles à partir de la base de données de consommation interrégimes (DCIR). Ces données sont détaillées par bénéficiaire (identifiants anonymes), par offreur de soins (prescripteur et exécutant) et par établissement de soins. Pour les prestations concernées, les codes affinés sont disponibles (médicament, liste des produits et prestations, classification commune des actes médicaux, groupe homogène de séjours, biologie). Des éléments médico-administratifs sont présents, notamment les codes identifiants de présentation (CIP) de l'ensemble des médicaments remboursés, les codes détaillés des actes de biologie et des dispositifs médicaux, l'ensemble des actes techniques médicaux. S'agissant du bénéficiaire, on retrouve le numéro de l'affection de longue durée (ALD), les codes de la classification internationale des maladies, des données sociodémographiques (sexe, âge, caisse d'affiliation, département, commune de résidence, affiliation à la Couverture maladie universelle complémentaire).

L'article 193 de la loi de santé du 26 janvier 2016 a réformé la gestion des données de santé et élargi leur mise à disposition. Il a instauré le système national des données de santé, qui va regrouper les données issues du Système national d'information interrégimes d'assurance maladie (Sniiram), incluant le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), celles du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC), des données médico-sociales de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) et un échantillon des données de remboursement des complémentaires. Les décrets d'application publiés le 27 décembre 2016 précisent les conditions d'accès au Système national des données de santé : les organismes ayant besoin d'accéder fréquemment à ces données pour accomplir une mission de service public sont identifiés. Il s'agit, par exemple, de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), de la Haute Autorité de santé (HAS), de Santé publique France, ou encore des chercheurs de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale

(Inserm). Par ailleurs, pour tous les autres organismes, publics ou privés, à but lucratif ou non lucratif, il sera possible d'accéder au Système national des données de santé sur autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil).

Afin d'accomplir ses missions en anticipant l'ouverture des bases des données, l'ANSM s'est dotée, depuis fin 2012, à l'instar de l'agence américaine FDA (programme Mini-Sentinel) ou de l'agence japonaise PMDA (MIHARI Project) [35], d'une structure capable de réaliser des études de surveillance des médicaments : le Pôle d'épidémiologie des produits de santé. L'ANSM dispose ainsi des compétences nécessaires pour réaliser de façon autonome des études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé, principalement à partir des données du Sniiram, disponibles à l'ANSM depuis septembre 2013.

Il est à noter que l'exploitation des bases de données en pharmaco-épidémiologie et pharmacovigilance a été développée depuis 2011 par la Cnamts sur saisine de l'ANSM (à l'époque l'Afssaps), l'agence validant le protocole mais n'intervenant pas directement dans la réalisation de l'étude. Sur ce schéma, plusieurs études ont été menées en 2011-2012 (médicaments antidiabétiques, hormone thyroïdienne...). Un des antidiabétiques a été retiré du marché, l'étude ayant confirmé les suspicions de sur-risque de cancer de la vessie [25].

À partir de 2012, le partenariat ANSM-Cnamts s'est renforcé par l'engagement mutuel d'affecter des moyens pour améliorer la synergie et la capacité à faire des études, d'une part, et par la réalisation conjointe de plusieurs grandes études, d'autre part. Les travaux menés depuis lors en partenariat ont essentiellement concerné les risques associés à la contraception orale, deux médicaments contre le psoriasis (dont l'un peut provoquer des malformations fœtales lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse), les nouveaux anticoagulants oraux, les vaccins anti-HPV et l'antiépileptique Valproate¹ [6, 32, 40]. Des travaux sur l'épidémiologie des dispositifs médicaux (prothèse de hanche...) ont aussi été menés par l'ANSM [5, 11].

De plus, et en complément du partenariat avec la Cnamts, l'ANSM établit des collaborations étroites avec des équipes académiques pour dynamiser la recherche en pharmaco-épidémiologie (essentiellement avec l'Inserm et des universités) et développer des partenariats sur des objectifs et des missions précis pour renforcer la réalisation d'études sur la sécurité des produits de santé en France. Cette politique s'inscrit pleinement dans le cadre des rapports publics commandés par la ministre des Affaires sociales et de la Santé, et plus généralement dans la stratégie nationale de santé (SNS), qui propose d'exploiter et valoriser les données de santé. Dans ce contexte, l'ANSM finance depuis 2014 deux plateformes en épidémiologie des produits

1. Rapports d'études disponibles sur les sites Internet de l'ANSM et de la Cnamts.



La politique du médicament

de santé indépendantes de l'industrie. Les plateformes, pilotées par Antoine Pariente (université de Bordeaux) et Emmanuel Oger (CHU de Rennes), permettent de poursuivre la dynamique initiée par l'ANSM et de renforcer la réalisation d'études sur la sécurité des produits de santé, de participer activement au développement et à la structuration de la recherche en pharmaco-épidémiologie, et de contribuer au renforcement de l'enseignement et de la formation en pharmaco-épidémiologie.

La pharmaco-épidémiologie basée sur les big data au service de la décision publique

Les travaux développés depuis quatre ans ont permis d'apporter une réponse rapide, scientifiquement fondée, indépendante des laboratoires, aux questions posées sur la sécurité de certains médicaments. Ces travaux contribuent à l'élaboration de la décision des autorités sanitaires concernant les produits de santé.

Les études menées lors de la controverse récente sur la contraception orale combinée illustrent l'intérêt et l'apport de cette approche. Le risque thromboembolique veineux et artériel lié aux contraceptifs oraux combinés (COC) est connu depuis la mise sur le marché des premiers contraceptifs oraux dans les années 1960. En janvier 2013, et suite à la « crise des pilules », l'ANSM a initié une réévaluation du rapport bénéfice/risque au niveau européen des COC dits de 3^e et 4^e générations, en raison du sur-risque d'événement thromboembolique veineux associé à ces produits en comparaison aux COC dits de 1^e et 2^e générations, historiquement plus anciens en termes d'autorisation de mise sur le marché. L'ANSM s'est appuyée sur l'analyse de l'ensemble des données disponibles (données d'exposition, données de pharmacovigilance, études pharmaco-épidémiologiques). Pour élaborer son plan d'action sur cette problématique et appuyer ses décisions, l'ANSM a lancé un vaste programme d'étude de pharmaco-épidémiologie. La pharmaco-épidémiologie permet une approche pondérée du risque collectif. Dans une première analyse, l'ANSM a pu estimer le nombre d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux différentes générations de pilules contraceptives, ainsi que la mortalité liée à ces événements, chez les femmes âgées de 15 à 49 ans exposées aux COC, en France, entre 2000 et 2011 [47].

Une deuxième étude [48] réalisée conjointement par l'ANSM et la Cnamts et incluant plus de 5 millions de femmes confirme les résultats de la littérature, à savoir que les pilules dites de 2^e génération contenant du lévonorgestrel présentent un risque d'embolie pulmonaire diminué de 50 % par rapport aux pilules dites de 3^e génération (3G) contenant du gestodène ou du désogestrel. Les résultats montrent également, ce qui est totalement nouveau, l'influence du taux d'estrogène sur les risques d'embolie pulmonaire, d'AVC et d'infarctus du myocarde : d'une part, les COC faiblement dosés en estrogène (20 µg d'EE) sont associés à un moindre risque d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral comparées aux COC

dosées à 30-40 µg d'EE ; d'autre part, les contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel et 20 µg d'EE sont la combinaison associée au risque le plus faible d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC.

Par ailleurs, huit états des lieux sur l'utilisation des COC et l'évolution de leur utilisation ont été publiés sur le site de l'ANSM en février 2013 et 2016, montrant une évolution des pratiques vers les pilules les moins thrombogènes² [31]. Une autre étude menée par l'ANSM, visant à évaluer l'impact de ces modifications de prescriptions sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes en âge de procréer, suggère que ces évolutions ont eu un effet bénéfique et immédiat : environ 341 hospitalisations pour embolies pulmonaires auraient ainsi été évitées en 2013 [46].

Perspectives de la pharmaco-épidémiologie basée sur les big data

Développer une science réglementaire

Le temps de l'alerte sanitaire ou de l'inquiétude sociétale est un temps court. Le temps de la recherche scientifique peut être plus long. La disponibilité des données et des équipes dédiées permet de raccourcir considérablement le délai entre l'alerte et la réponse argumentée à cette alerte dans le cadre de produits de santé, renforçant considérablement la confiance dans les données qui appuient les décisions des autorités sanitaires. La standardisation des procédures d'approche des données pourrait accélérer les temps de réponses de mesure ou d'évaluation des signaux de sécurité.

Répondre aux multiples défis techniques et méthodologiques

Ce nouvel outil fait appel à des nouvelles méthodes et la recherche sur les grandes bases de données doit faire face à de nombreuses questions méthodologiques, qui trouvent progressivement des réponses dans un intense foisonnement scientifique, auquel les autorités sanitaires commencent à participer. Les questions de la validité de la mesure de l'exposition ou des événements de santé, la prise en compte des biais et facteurs de confusion non mesurés, la gestion de la temporalité, de la cohérence des signaux avec les rationnels en vigueur dans la surveillance du médicament (comme l'effet dose) sont autant de défis, qui ont par le passé conduit à une certaine réticence quant à l'usage de ces grandes bases des données. Pour répondre à ces défis, les autorités sanitaires pourraient inciter et soutenir la recherche méthodologique en lançant des appels à projet, et participer avec l'Inserm à l'animation scientifique dans ce domaine

Répondre à des objectifs de moyens et de mutualisation

Les connaissances et la volumétrie de ces grandes bases de données, l'infrastructure nécessaire à leur gestion, les compétences et les expériences indis-

2. Rapports d'études disponibles sur le site Internet de l'ANSM.

pensables, mais rares, dans le domaine conduiraient à l'émergence d'un nombre extrêmement limité de structures capables de réaliser des études populationnelles à grande échelle à partir de ces données. Il serait préférable de mettre en place une structure publique, correctement dimensionnée, de traitement des données de santé au croisement des chemins entre la production des connaissances et la prise de décision en santé publique. Les domaines concernés, dans un contexte d'optimisation de moyens et de mutualisation, ne se limitent pas à la pharmaco-épidémiologie, mais concerneraient essentiellement l'épidémiologie, la pharmaco-épidémiologie, la surveillance territoriale, l'offre de soin, l'économie de santé, la recherche clinique et

méthodologique et la santé publique. Une structure publique, dotée des moyens adaptés et spécifiques, sous l'égide du ministère de la Santé, pourrait fédérer les institutions sanitaires pour remplir ces objectifs.

En conclusion, la pharmaco-épidémiologie impliquant les grandes bases de données est amenée à prendre une place accrue dans les politiques de recherche et de la sécurité du médicament. Plus généralement, l'exploitation de ces bases des données va connaître un essor considérable dans les prochaines années en raison de la richesse des données, de l'intérêt scientifique et/ou en santé publique démontré par les études déjà réalisées, et en raison de l'ouverture de ces bases de données prévue dans la nouvelle loi de santé. 📊

L'expérimentation Médicament info service

L'information sur le médicament et les produits de santé est une réponse aux enjeux de bon usage, qui a été identifiée dans de nombreux rapports et lors des assises nationales sur le médicament en 2011. Les objectifs à satisfaire sont notamment de soutenir et encourager une information objective, par la création de services publics d'information sur les produits de santé travaillant en réseau, et répondant aux questions des professionnels de santé et du grand public.

Pour contribuer activement à l'atteinte de ces objectifs, la Société française de pharmacie clinique (SFPC) a constitué dès 2014 un collectif regroupant de nombreuses structures médicales et pharmaceutiques. En novembre 2015, le collectif a pu développer un service expérimental questions/réponses dédié au domaine du médicament et aux dispositifs médicaux associés, appelé Médicament info service (MIS), grâce à des crédits alloués par la direction générale de l'Offre de soins (DGOS). Le pilotage de cette expérimentation a été confié à la SFPC et au réseau des observatoires du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Résomédit). Quatre régions identifiées par leurs expériences dans ce domaine déploient actuellement ce service : trois à destination des professionnels de

santé (hospitaliers et/ou libéraux) : Bretagne, Normandie, Rhône-Alpes ; une à destination directement des patients : Paca.

Le fonctionnement coordonné de ces quatre centres Médicament info service repose sur :

- une méthodologie rigoureuse associée à une expertise et une qualification des professionnels, tant sur la recherche documentaire que sur les modalités de réponses ;
- l'existence d'un guide méthodologique et d'une grille unique et standardisée de recueil/enregistrement ;
- la saisie dans une base de recueil partagée, permettant de disposer d'un observatoire.

La base de recueil est le reflet des problématiques rencontrées par les professionnels et les patients dans l'utilisation en vie réelle des produits de santé. Elle autorisera une remontée structurée d'informations vers les institutions, sur des problématiques de bon usage identifiées sur le terrain.

Cette base de données commune sert également de socle à la rédaction d'un bulletin d'information national. L'objectif d'un tel bulletin est de communiquer de manière large auprès des professionnels de santé sur une question ciblée ou thématique, pour laquelle les questions aux centres Médicament info service sont récurrentes. Le retour d'expériences global est ainsi optimisé. Le niveau

de satisfaction mesuré des premiers utilisateurs de Médicament info service est excellent.

Médicament info service permet ainsi de couvrir les questions des professionnels de santé et des patients sur les approches « produit », « pratiques » et « usage », correspondant à des besoins non couverts aujourd'hui, en complément et synergie des structures de vigilance ou des professionnels libéraux, comme les pharmaciens d'officine par exemple. Il se positionne donc comme un des nouveaux acteurs dans le domaine de la sécurité et du bon usage des produits de santé.

Les perspectives étudiées actuellement s'attachent à la formalisation de coopérations régionales des services de consultation question/réponse sur Médicament info service avec les autres structures régionales, devant favoriser la mutualisation des outils ou des productions communes. On peut identifier, parmi celles déjà élaborées dans le cadre de Médicament info service : la mutualisation de l'achat et le partage des bases documentaires, la définition de grilles de traitement communes, la mise en place d'un thesaurus question/réponse partagé, une lettre d'information commune, un portail ou site web commun. Elles seront à compléter par les productions issues des autres structures régionales. 📊

Pr Rémi Varin
Président de la Société française de pharmacie clinique
Dr Gilles Piriou
Coordonnateur des réseaux Omédit



Les usagers et l'information de santé sur Internet

Olivier Le Deuff

Maître de conférences en sciences de l'information et de la communication, laboratoire Mica, université Bordeaux-Montaigne

La recherche d'information de santé sur Internet devient une pratique courante. La facilité d'accès, couplée à des aspects discrétionnaires, explique le succès de cette pratique. Une étude au niveau européen montrait d'ailleurs que les Européens étaient généralement satisfaits de l'information qu'ils trouvaient sur le web en matière de santé¹. Pourtant, plusieurs enquêtes montrent que les niveaux de connaissance en matière de santé et de compétence numérique s'avèrent insuffisants. Le besoin de développer une littératie digitale (ou numérique) de santé apparaît désormais essentiel, tant la complexité des environnements du web n'est pas comprise par une grande partie des usagers, et ce d'autant qu'il est toujours facile d'obtenir une réponse à une requête en la matière car les moteurs de recherche donnent toujours des résultats, quelle que soit la qualité de la recherche d'information. Par conséquent, il faut s'interroger sur la qualité et la pertinence de l'information que les usagers peuvent rencontrer sur Internet.

Le public qui consulte le web est hétérogène, à la fois dans le type d'informations qu'il recherche et dans les compétences qu'il possède. Certains publics n'ont reçu quasiment aucune formation en matière de santé, mais également aucune formation pour rechercher l'information et utiliser les technologies du web. C'est souvent le cas du public senior.

Pourtant, la recherche d'information en ligne n'est pas aussi intuitive qu'elle peut le paraître. Ainsi, une des premières difficultés est celle qui consiste à mettre des mots sur ses maux. Avant même l'utilisation du moteur de recherche, il y a de fortes inégalités dans la prise de conscience du besoin d'information, son identification et son expression. Les résultats dépendent fortement de cette capacité à exprimer une requête appropriée selon que celle-ci comporte ou non des concepts scientifiques maîtrisés. Il est probable que certaines requêtes pourraient potentiellement paraître totalement incohérentes au corps médical. Les coquilles, les fautes d'orthographe influent fortement sur les résultats des requêtes, mais ce sont surtout les connaissances médicales basiques qui s'avèrent importantes pour exprimer correctement d'éventuels symptômes. Pour des symptômes proches, ce sont des centaines de parcours de recherche différents qui peuvent être envisagés. Toutefois, il apparaît que l'optimisation en matière de référencement de certains sites, comme le célèbre Doctissimo, recentre les résultats autour d'acteurs dominants dans l'offre informationnelle en matière de santé.

1. Flash Eurobarometer 404. European Citizen's digital health literacy. Novembre 2014 http://ec.europa.eu/public_opinion/flash/fl_404_en.pdf

S'il existe des usagers experts au point d'aller chercher de l'information directement dans les publications scientifiques en consultant des sites comme Pubmed², nous n'avons pas rencontré de tels cas en France, notamment dans notre enquête sur les seniors (dans le cadre du programme de recherche Ricsa, Risque informationnel chez les seniors et automédication³). Le réflexe majoritaire est l'utilisation du moteur de recherche Google, qui est le leader du marché en France avec plus de 90 % d'usagers, une tendance confirmée dans les résultats de notre enquête en ligne auprès des seniors, qui l'utilisent à plus de 92 %.

S'il est difficile de pouvoir mesurer pleinement quelles sont les requêtes effectuées en matière de santé (les outils du type Google Trends⁴ ne sont pas suffisants pour mesurer justement la diversité des interrogations possibles), il est toutefois opportun d'étudier le fonctionnement des moteurs de recherche, notamment en constatant la forte présence publicitaire.

L'information publicitaire associée au moteur de recherche

L'inclusion de publicités débute dès les premiers résultats des requêtes, avec des publicités contextuelles, c'est-à-dire qui apparaissent en fonction des mots clés tapés dans la barre de recherche. Bien qu'elles soient distinctes dans l'emplacement de la page de résultats, elles ne s'avèrent pas si simples à distinguer visuellement du résultat plus classique (dit « naturel »), pour le public non initié. Certes, Google signale les publicités par la mention « annonces » et les place généralement sur le côté, au-dessus, voire en dessous des résultats, mais beaucoup d'usagers cliquent dessus sans avoir conscience qu'il s'agit d'une annonce publicitaire. Le système est basé sur une mise aux enchères des mots clés, de façon à ce que chaque fois qu'une personne clique sur le lien un versement de quelques centimes soit effectué à Google. Il existe donc un marché des mots clés et, par conséquent, un marché lié à la santé.

L'information traitée par Google

Le mode de fonctionnement de Google et les processus par lesquels il trouve les résultats de façon efficace en un clic reste inconnu pour la plupart des usagers. Or, le système de Google est basé sur des mécanismes de

2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

3. <https://ricsa.hypotheses.org/>

4. Google Trends permet de connaître la fréquence d'une requête dans le moteur de recherche Google. Il est possible de visualiser ces données par région et par langue.

popularité : un site est bien classé s'il se trouve mentionné par un grand nombre d'autres sites, eux-mêmes déjà bien cités par d'autres. Ce système rentre donc en contradiction avec les systèmes de classification des savoirs qui privilégient l'autorité pour attester de la qualité et de la véracité des informations. Pour ce qui concerne l'information de santé, le problème vient du fait que l'on peut trouver de l'information qui n'émane pas nécessairement de spécialistes diplômés. Si cela peut s'avérer opportun lorsqu'il s'agit d'avis et de retours d'expériences de patients, cela peut être néfaste quand l'information est produite par un non-spécialiste qui outrepassé ses compétences.

À cette logique du *page rank* (classement des sites Internet sur le moteur de recherche) s'ajoutent les mécanismes d'individualisation des requêtes, à partir de données recueillies par Google (adresse IP, localisation, cookies et historique, etc.). Le moteur de recherche va ainsi proposer des résultats différents en fonction des personnes. Il faut rappeler ici que Google construit un profil de la personne qui effectue des requêtes dans le but de mieux cibler les publicités contextuelles. Il est fort probable que le moteur sera en mesure d'identifier un usager senior en fonction des requêtes et des sites visités par ce dernier⁵. Au final, il apparaît fortement souhaitable de renforcer les actions de médiation et de formation envers les publics qui effectuent des recherches régulièrement.

L'information pas toujours sourcée : quels en sont les véritables propriétaires et auteurs ?

L'origine de l'information de santé est relativement difficile à identifier, ce qui complexifie l'évaluation de sa qualité. L'identification des propriétaires de site s'avère parfois surprenante. Certains acteurs sont ainsi fortement éloignés du domaine de la santé : le site *PasseportSanté.net*, par exemple, appartient au groupe Oxygem et ses enregistrements en tant que nom de domaine font apparaître l'appellation « cuisine AZ ». Les sites les mieux référencés sont possédés par des structures qui ne sont pas nécessairement de nature médicale. On retrouve ainsi les organismes de presse et de médias, ce qui n'est guère étonnant puisqu'ils avaient déjà investi ce créneau au sein de la presse magazine, de la radio et de la télévision, ainsi que des entreprises de gestion de contenus sur le web, dont la logique repose sur une maximisation des revenus associés aux contenus proposés. La stratégie de ces sites est de privilégier un système de création de liens hypertextes à l'intérieur du site de façon à ce que l'usager passe le plus de temps possible sur le site ou les sites du même groupe. La logique est celle d'une captation de l'attention à des fins publicitaires.

5. Il est possible de vérifier notre profil construit par Google en fonction de nos requêtes et afin d'affiner sa logique publicitaire : <https://www.google.com/settings/u/0/ads/authenticated>

Une logique publicitaire

La publicité est en effet la source principale de revenus de ces sites. Outre des publicités contextuelles de type Google AdSense⁶, les principaux sites cherchent à cibler au mieux l'apparition des publicités par rapport au contenu qui est diffusé et affichent ainsi des publicités ciblées. On trouve alors aisément de la publicité liée au rhumatisme sur une page qui aborde déjà la question. Beaucoup de publicités renvoient à des produits qui sont disponibles sans ordonnance. L'information proposée est donc couplée à des informations publicitaires dans le but non pas d'optimiser le contenu de l'information dispensée au lecteur mais de susciter l'achat en pharmacie ou parapharmacie, voire dans certains cas sur des pharmacies en ligne.

Si la publicité ne suscite pas immédiatement le désir d'achat, l'association entre les symptômes exprimés et le médicament faisant l'objet de la publicité s'inscrit néanmoins dans l'esprit du patient, favorisant par la suite une possible démarche d'automédication. La logique des cookies amplifie le phénomène en faisant réapparaître les mêmes publicités lors de navigations ultérieures, qu'elles soient sur le même site ou sur un site fort différent. Une des recommandations potentielles serait d'inciter l'utilisateur à réaliser ses requêtes en matière de santé ou d'ordre confidentiel *via* le mode « navigation privée » de son navigateur. Même si elle n'assure pas totalement une disparition des traces, elle diminue fortement la conservation des historiques de recherche.

La redondance de l'information

Beaucoup d'éléments d'information sont issus d'autres sites Internet, notamment sur les forums, avec des citations ou incises qui ne mentionnent pas toujours leur source. Le problème de la viralité d'une information répétée est qu'elle peut produire et accroître les risques associés à l'autodiagnostic, en confortant l'usager. Le conseil de croiser les sources pour s'assurer de la véracité d'une information ne garantit pas pour autant que l'information recueillie soit de qualité.

Favoriser une information de santé de type institutionnel

Les acteurs institutionnels ne sont pas en première position des « consultations » sur Internet, au profit d'acteurs qui optimisent les contenus à des fins marchandes. Les sites institutionnels ont donc intérêt à mieux saisir l'écosystème du web pour optimiser les contenus accessibles au grand public, déjà en se citant davantage les uns les autres. Le site de l'assurance maladie <http://www.ameli.fr/> commence à se positionner de façon efficace dans le système. Il serait opportun que les autres acteurs fassent de même. Dans le cadre du programme de recherche Ricsa et à l'aide d'un financement de la fondation Maif, nous avons développé et mis en ligne un test d'évaluation sur l'information de santé et l'automédication : <http://www.megatopie.info/testor/enquete.html?e=1>

6. AdSense est la régie publicitaire de Google : une entreprise peut acheter un mot clé, et quand quelqu'un tape ce mot clé, l'annonce de l'entreprise apparaît.



Les acteurs et les outils de la régulation

Les politiques publiques doivent permettre une équité d'accès à l'innovation de tous les patients et garantir la sécurité, l'efficacité et la surveillance des médicaments ainsi que l'information des patients et des professionnels de santé.

L'ANSM : assurer la sécurité des médicaments

Dominique Martin
Directeur général de
l'Agence nationale
de sécurité du
médicament et des
produits de santé
(ANSM)

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a pour mission d'assurer la sécurité des médicaments et autres produits de santé tout au long de leur cycle de vie. Pour cela, elle accompagne l'innovation et encadre sa mise à disposition de façon précoce et équitable. Elle rassemble les connaissances sur le risque, en renforçant les moyens de le repérer, de le mesurer, en évaluant la balance bénéfique/risque, puis en prenant les décisions appropriées. Pour mener à bien cette mission, l'ANSM développe des activités de surveillance, d'évaluation scientifique, de recherche, d'inspection, de contrôles de qualité en laboratoire, d'information des professionnels de santé et des usagers. Les activités de mise à disposition et de surveillance des médicaments s'inscrivent dans un contexte européen et de plus en plus souvent international.

La mise à disposition des médicaments Les différentes procédures d'autorisation de mise sur le marché

Il existe quatre procédures d'autorisation des médicaments, l'une nationale et trois européennes.

Au niveau européen, la procédure centralisée est obligatoire pour les médicaments de thérapie inno-

vante, les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et dont l'indication thérapeutique est le traitement de certaines affections (sida, cancer, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales), ainsi que les médicaments orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares ou encore lorsque le médicament présente un intérêt majeur pour les patients de l'Union européenne. La Commission européenne se charge de la notification de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) suivant l'avis de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

La procédure européenne décentralisée s'applique pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans l'Union européenne et qui sont destinés à au moins deux États membres. Dans ce cas, l'industriel demande à un État membre d'agir en tant qu'État de référence parmi ceux dans lesquels il souhaite autoriser son médicament. La procédure européenne de reconnaissance mutuelle est fondée sur la reconnaissance d'une AMM déjà accordée dans un des États membres de l'Union européenne, appelé « État de référence », par d'autres États membres désignés par le laboratoire pharmaceutique titulaire de l'AMM. Pour ces deux dernières procédures, ce sont les autorités nationales

compétentes qui délivrent les AMM, dont les annexes (résumé des caractéristiques du produit, notice et étiquetage) sont harmonisées.

Au niveau français la procédure nationale concerne des médicaments autorisés uniquement en France. C'est particulièrement le cas pour des médicaments génériques. L'ANSM délivre ainsi les AMM pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale ainsi que les médicaments autorisés selon les procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle. En 2015, le nombre d'AMM délivrées par l'ANSM (procédures nationales et procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle) a été de 502, et 8 507 modifications d'AMM ont été effectuées.

Les autres actions pour la mise à disposition des médicaments

L'ANSM accompagne le développement de nouveaux médicaments à travers la production d'avis scientifiques nationaux et européens. Ces avis scientifiques ont pour finalité d'aider et d'accompagner le développement de nouveaux produits de santé en s'appuyant sur les spécificités du produit en développement et sur les connaissances les plus récentes en termes de pathologies, de populations cibles et de traitements existants.

L'ANSM est l'autorité compétente pour autoriser les essais cliniques en France. Quel que soit le produit de santé, l'évaluation par l'ANSM des demandes d'autorisation d'essais cliniques porte sur la sécurité et la qualité des produits ainsi que sur la sécurité des personnes participant à ces recherches. En 2015, l'ANSM a délivré plus de 900 autorisations d'essais cliniques concernant des médicaments.

L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est une procédure exceptionnelle, dérogatoire, qui permet, depuis 1994, l'accès pour de nombreux patients à des médicaments n'ayant pas d'AMM en France et pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'est disponible. Les ATU peuvent être nominatives (ATUn), c'est-à-dire délivrées pour un patient nommé désigné, ou concerner un

groupe de patients (ATU de cohorte, ATUc). L'ANSM développe depuis 2012 une nouvelle politique dont l'objectif est de privilégier, pour tous les patients en situation d'impasse thérapeutique, un accès équitable et encadré aux traitements innovants par le développement des ATU de cohorte. En 2015, 22 spécialités pharmaceutiques ont été autorisées dans ce cadre, dont 13 spécialités dans le domaine de l'hématologie et de la cancérologie. Le nombre de patients inclus dans le cadre des ATUc s'est élevé à 10 216.

Le dispositif des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) trouve son fondement dans la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, modifiée par la loi n° 2014-892 du 8 août 2014 de financement rectificative de la Sécurité sociale pour 2014. Cette loi prévoit un encadrement des prescriptions d'une spécialité pharmaceutique en dehors de ses indications ou de ses conditions d'utilisation définies dans l'AMM. La RTU est accordée si l'ANSM dispose de données suffisantes pour présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable du médicament dans l'indication ou les conditions d'utilisation demandées. Les RTU sont élaborées pour une durée de trois ans, renouvelable. Elles prévoient obligatoirement un suivi des patients avec recueil de données d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication ou les conditions d'utilisation hors AMM. Les RTU sont un levier important d'incitation à la mise en place par les laboratoires pharmaceutiques d'essais cliniques dans le but de parvenir à une extension d'indication de leur médicament. Depuis la mise en place du dispositif, on compte 13 recommandations temporaires d'utilisation accordées au 20 novembre 2016.

L'ANSM et l'Agence européenne des médicaments

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a été créée en 1993 et a pour rôle de protéger la santé humaine et animale en accédant à des médicaments sûrs, efficaces et de bonne qualité. Elle prévoit une évaluation scientifique unique résultant en une recom-

Le réseau européen des chefs des agences du médicament

L'ANSM participe activement au réseau européen des chefs des agences du médicament (HMA), qui mène divers travaux visant à faciliter la mise en œuvre de la législation ou à conforter des stratégies communes. En 2015, le HMA a, par exemple, adopté une stratégie européenne en matière de systèmes d'information

et une feuille de route pour sa mise en œuvre entre 2015 et 2017. La France est également présente dans les groupes liés directement au HMA, tels que le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh).

Le CMDh est chargé d'examiner toute question relative à une auto-

risation de mise sur le marché, à la pharmacovigilance ou aux modifications des médicaments autorisés selon la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) ou la procédure décentralisée (DCP). Il se réunit une fois par mois à Londres. ■■



La politique du médicament

mandation à la Commission européenne, qui se traduit par la suite en une autorisation de mise sur le marché valable dans l'ensemble de l'Union. L'ANSM assure la représentation française au conseil d'administration (CA) de l'Agence européenne des médicaments. Les experts de l'ANSM siègent dans de nombreux comités et groupes de travail de l'EMA, tels que le Comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (lire ci-dessous).

La surveillance des médicaments

Lorsque le médicament arrive sur le marché et est utilisé par un grand nombre de personnes, en vie réelle et parfois au long cours, sa balance bénéfice/risque continue d'être étudiée en permanence, au regard de l'évolution des connaissances et de son utilisation. Pour réaliser cette mission de surveillance, l'ANSM fait appel à son évaluation interne, à ses experts externes réunis dans ses groupes de travail, comités et commissions, à ses réseaux de vigilance, réalise des études de pharmaco-épidémiologie et s'appuie sur sa force d'inspection et de contrôle en laboratoire.

La pharmacovigilance, ou la surveillance des effets indésirables des médicaments

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments. Elle s'exerce notamment sur tous les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché ainsi que sur les médicaments en cours d'essai clinique ou bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'une recommandation temporaire d'utilisation.

En France, les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sages-femmes ont l'obligation de signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent. Les 31 CRPV saisissent les cas d'effets indésirables qu'ils

reçoivent des professionnels de santé et des patients dans la base nationale de pharmacovigilance. Depuis juin 2011, les patients et les associations de patients peuvent déclarer directement un effet indésirable lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé. En 2015, plus de 47 000 effets indésirables ont été signalés aux centres régionaux de pharmacovigilance, dont 2 300 (4,9 %) ont été déclarés par des patients.

La pharmacovigilance au niveau européen

Le Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), mis en place en juillet 2012, permet de prendre des mesures efficaces et rapides face aux risques sanitaires. En 2015, 1 932 dossiers ont été inscrits à l'ordre du jour du PRAC, dont 224 ont été rapportés par la France. Le système national de pharmacovigilance s'intègre naturellement dans une organisation européenne de la pharmacovigilance, notamment par la participation de la France au PRAC et par l'alimentation de la base de données Eudravigilance de l'Agence européenne des médicaments.

La France contribue également à la pharmacovigilance internationale en alimentant Vigibase, de l'OMS, qui est la base de données internationale de pharmacovigilance la plus importante et complète dans le monde. Plus de 110 pays y participent. La France contribue à environ 4 % du nombre total de cas d'effets indésirables.

La réalisation d'études de pharmaco-épidémiologie

Le développement, en complément des systèmes de vigilance et de la recherche active de signaux, d'études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé permet de disposer d'une vision globale du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle et d'en renforcer ainsi la surveillance. Dans cette optique, l'ANSM s'est dotée en 2012 d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé pour réaliser de façon autonome des

Le Comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain

Le Comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) est l'instance qui évalue, en vue de leur autorisation dans le cadre de la procédure centralisée, les médicaments qui arrivent sur le marché ou font l'objet d'une modification de leur emploi (restriction, extension d'indication) ou de leurs conditions de prescription et de délivrance. Le CHMP, constitué de

représentants des différents États membres, se réunit chaque mois à Londres pendant quatre jours et émet des avis sur la base desquels la Commission européenne prend les décisions (octroi d'autorisation de mise sur le marché...). Les travaux d'évaluation sont pris en charge par les agences nationales, dont l'ANSM, qui y participe activement notamment en tant que rapporteur

ou corapporteur. La France a assuré d'octobre 2013 à octobre 2016 la vice-présidence du CHMP (en la personne du Dr Pierre Demolis, directeur adjoint à la direction scientifique et de la stratégie européenne de l'ANSM). En 2015, le CHMP a rendu 93 avis favorables pour de nouvelles AMM et 54 avis positifs pour des extensions d'indication thérapeutique.

La libération de lots de vaccins pour d'autres pays européens

Les vaccins et les médicaments dérivés du sang sont des médicaments biologiques sensibles car leur fabrication fait appel à des matières premières d'origine humaine ou animale et à un procédé complexe et soumis à variabilité. S'ils répondent aux mêmes exigences que les autres médicaments en matière de sécurité d'emploi et de surveillance, leurs conditions de mise sur le marché sont renforcées *via* un processus de libération par une autorité nationale.

Ce système, régi par la directive européenne 2001/83/EC, requiert

un contrôle de 100 % des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang avant leur mise sur le marché. Les lots ainsi libérés par une autorité nationale indépendante peuvent librement circuler dans l'espace européen. Cette libération, effectuée par l'ANSM en qualité de laboratoire national officiel de contrôle, se traduit par des contrôles en laboratoires indépendants en termes d'identité, d'efficacité et de sécurité des lots de vaccins et des médicaments dérivés du sang.

La France est le premier pays en Europe sollicité par les fabricants

de vaccins pour la libération de lots. Cette place prépondérante s'explique par sa rapidité d'action et sa compétence reconnue, tant au niveau européen qu'international. Selon les années, elle libère 35 à 40 % de la totalité des doses de vaccins utilisées en Europe, et environ 50 % des doses de vaccins utilisées en France. Pour les médicaments dérivés du sang, l'ANSM assure un contrôle important du marché national en réalisant en particulier la libération de la production du principal fabricant national (LFB). ❖

études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé, principalement à partir des données du Système national d'informations interrégimes de l'assurance maladie (Sniiram). Onze études ont été mises en œuvre par l'ANSM en 2015, qui donnent lieu à des rapports et/ou des articles scientifiques. Pour renforcer sa capacité de réalisation d'études sur l'usage et la sécurité des produits de santé en vie réelle, l'ANSM a par ailleurs créé en 2014 deux plateformes de pharmaco-épidémiologie, l'une coordonnée par l'université de Bordeaux, l'autre par le CHU de Rennes.

La surveillance de l'usage des médicaments

La surveillance de l'usage des médicaments a pour objet de connaître l'utilisation des médicaments en vie réelle et de détecter, dans le but de les prévenir, toute « anomalie » ou usage non conforme qui pourrait notamment exposer l'utilisateur à un excès de risque non compensé par des bénéfices démontrés. Cette surveillance repose en particulier sur le suivi des données de vente des médicaments, le suivi de l'usage ou des études spécifiques ciblées sur une classe ou un médicament, les signalements d'usage non conforme.

La surveillance et la gestion des erreurs médicamenteuses

L'ANSM surveille également les erreurs médicamenteuses dont l'origine n'est pas un effet indésirable. Le guichet Erreurs médicamenteuses, mis en place en 2005, recueille et traite les signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs, en lien direct avec le médicament, qu'il s'agisse de sa présentation (étiquetage, conditionnement), sa dénomination ou toute information qui lui est relative (notice, résumé des caractéristiques du produit, document d'accompagnement...). En dix ans, le nombre de signalements a été multiplié par cinq.

En 2015, 2 741 signalements ont été rapportés à l'ANSM, dont 2 169 erreurs avérées, 322 erreurs potentielles et 250 risques d'erreur médicamenteuse (ou erreurs latentes). Les suites données peuvent être des demandes de modification d'AMM, de notice, de conditionnement, une information auprès des professionnels de santé ou du public, des recommandations ou campagnes d'information.

La surveillance de l'approvisionnement du marché en médicaments

L'ANSM enregistre et évalue tous les défauts de qualité qui peuvent survenir lors de la fabrication des médicaments et/ou des substances actives. Elle coordonne les investigations approfondies, peut diligenter des inspections sur place et, lorsque c'est nécessaire, elle organise avec les industriels le rappel des lots des médicaments.

L'ANSM gère les ruptures et risques de rupture de stock concernant les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, c'est-à-dire les médicaments dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle est susceptible d'entraîner un problème de santé publique. L'agence gère un nombre croissant de signalements de ruptures de stock en raison notamment des nouvelles stratégies industrielles de rationalisation des coûts de production, qui conduisent les laboratoires à produire en flux tendu.

Le contrôle de la publicité

Le contrôle de la publicité fait partie intégrante de la mission de surveillance des produits de santé. Le rôle de l'ANSM tient dans la sécurisation du message promotionnel, qui ne doit pas induire de mauvaises habitudes de prescription, et qui doit être cohérent avec l'évaluation et la communication des autorités de santé. ❖



Les GHT : leviers d'une politique de bon usage du médicament

Les groupements hospitaliers de territoire (GHT), en regroupant dans un niveau territorial pertinent les établissements publics de santé, créent les conditions d'une collaboration, d'une coopération, voire d'une mutualisation de moyens, de services et d'ambition entre les opérateurs susvisés et leurs partenaires territoriaux, notamment les opérateurs privés et du champ médico-social. S'agissant de la politique du bon usage du médicament, les enjeux immédiats de la mise en œuvre de ces groupements peuvent être présentés selon trois axes : la juste coordination des pharmacies hospitalières, l'optimisation des achats et, naturellement, le déploiement d'une politique commune et renforcée du bon usage.

Ainsi, les établissements du groupement hospitalier de territoire organisent en commun les activités de pharmacie hospitalière. Le projet médical partagé du GHT devra donc comporter un projet de pharmacie, lui aussi partagé, d'ici le 1^{er} juillet 2017. Ce projet de pharmacie découlera des orientations du projet médical partagé en matière de réorganisation de la gradation des soins pour chaque filière. Il s'inscrit également dans un contexte réglementaire sur les pharmacies à usage intérieur (PUI)¹, contexte en pleine évolution qui simplifiera et harmonisera le régime des autorisations des PUI et imposera la pharmacie clinique comme une mission essentielle. L'objectif du projet de pharmacie est de définir l'organisation et les modalités de coordination des activités pharmaceutiques concourant à la prise en charge des patients des établissements du GHT. L'amélioration de la prise en charge médicamenteuse sera donc le fil rouge du projet de pharmacie, nécessitant un travail collégial pour répondre aux exigences de la réorganisation des spécialités cliniques. Il s'agit d'une opportunité majeure pour réfléchir et agir en faveur d'une harmonisation de la politique qualité et gestion des risques, ainsi que d'une politique commune du bon usage du médicament. L'harmonisation de la prise en charge médicamenteuse

1. Ce projet de pharmacie se situe à l'intérieur d'un établissement de santé dans lequel sont traités des malades.

pourra se traduire par la validation d'un livret thérapeutique commun, la validation de protocoles thérapeutiques communs ou l'harmonisation des pratiques professionnelles. La mutualisation des activités de logistique (approvisionnement en produits de santé) et de production (pharmacotechnie, stérilisation) doit également permettre de dégager du temps pharmaceutique pour répondre aux activités de pharmacie clinique. Cette présence pharmaceutique est nécessaire au plus près des services de soins et donc doit faciliter le déploiement de la pharmacie clinique dans chaque établissement de santé du GHT. Des innovations pourraient être expérimentées, comme des équipes mobiles de pharmaciens spécialisés dans un domaine clinique précis.

Le second axe de développement attendu est l'optimisation des dépenses et la rationalisation des organisations. Dans ce contexte nouveau, la filière médicament représente un potentiel élevé de mise en commun par les établissements de moyens techniques, d'expertises et de ressources rares. Le rôle du pharmacien pourra être recentré sur ses missions, et la plus-value de l'achat du médicament sera créée en amont de la passation du marché. En effet, la mutualisation de la fonction achat du médicament permettra là aussi de libérer du temps pour traiter les missions stratégiques de l'achat, et ensuite de favoriser une approche pluridisciplinaire, de sensibiliser les prescripteurs et de sécuriser les approvisionnements. Renforcer les réseaux de pharmaciens sera un moyen d'optimiser et d'harmoniser les pratiques dans un souci de promouvoir les meilleurs comportements professionnels. Les retours d'expérience, l'échange de bonnes pratiques garantiront une utilisation optimale des référentiels scientifiques dans l'acte d'achat et permettront également de sensibiliser les prescripteurs à la dimension économique du médicament. Le GHT, dans son nouveau périmètre géographique d'intervention, aura un rôle majeur pour faire émerger, sur les territoires, des politiques d'achat du médicament performantes et génératrices de valeur.

Enfin, et toujours dans la perspective de développer un meilleur usage, la

prise en charge médicamenteuse est un processus complexe, hétérogène, qui implique de nombreux professionnels de santé, et qui repose sur une chaîne de compétences dans laquelle la communication entre les différents acteurs et la coordination des interventions de chacun sont des facteurs essentiels. À cet égard, la mise en place des GHT peut venir complexifier ce processus en augmentant le nombre des acteurs, la mobilité des équipes et la modification des organisations existantes dans le but d'aboutir à une gradation des soins réorganisée pour chaque filière. Pour éviter l'accroissement de l'entropie, la réflexion sur la prise en charge médicamenteuse et le bon usage des produits de santé doit donc s'envisager à l'échelle du territoire. Elle doit intégrer les prescriptions de l'ensemble des praticiens, la prise en charge de nouveaux profils de patients et la mise en œuvre des parcours de soins. Ces nouveaux besoins doivent s'inscrire dans une politique qualité et gestion des risques harmonisée à l'échelle du territoire. Cette réflexion sur la prise en charge médicamenteuse nécessite d'avoir une vision précise de la réorganisation des spécialités cliniques et doit faire partie intégrante du projet médical partagé. Aussi, la participation des pharmaciens dès les premières réunions de filières doit être sollicitée afin que les besoins thérapeutiques, cliniques et techniques soient déclinés, filière par filière, tout en recherchant une harmonisation des pratiques depuis la validation de livrets thérapeutiques communs (médicaments, dispositifs médicaux stériles, dispositifs médicaux implantables et dispositifs médicaux restérilisables...), la validation de protocoles médicaux communs... jusqu'à un accès à une information partagée du dossier patient (prescriptions, données biologiques, données cliniques, données administratives). Ces évolutions attendues devront, à terme, être intégrées dans le contrat de bon usage (CBU) des médicaments et des produits et prestations du GHT, et s'inscrire dans une politique qualité et sécurité des soins partagée en vue d'une démarche de certification commune. ■

Norbert Nabet
Directeur général
adjoint de l'agence
régionale de santé
de Provence-Alpes-
Côte d'Azur

Les leviers pour financer les médicaments innovants

Depuis quelques années, un nombre important de nouveaux médicaments arrivent sur le marché à des prix unitaires très élevés, largement supérieurs aux niveaux antérieurs. Selon l'Institut national du cancer, entre 1995 et 2013, le coût mensuel moyen d'un traitement anticancéreux par médicament a augmenté de 10 % chaque année. De fait, depuis une vingtaine d'années, la politique du médicament soutient l'innovation, en accordant à un nouveau médicament démontrant une amélioration par rapport au précédent auquel il peut être comparé (amélioration du service médical rendu [ASMR] de niveau I, II ou III) un prix unitaire supérieur. Ce dernier est d'ailleurs en général aligné sur le prix fixé par le laboratoire au niveau européen. Il est à cet égard intéressant de noter que l'accès anticipé qu'autorise la France au travers des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), spécificité française jusque très récemment, crée une référence de prix qui donne généralement une base à la fixation du prix européen après l'autorisation de mise sur le marché. Ce prix européen est donc celui qui, ensuite, est demandé si le médicament obtient une ASMR I, II ou III...

L'escalade des prix rend de plus en plus difficile la soutenabilité du système

Dès lors, l'arrivée de chaque nouveau médicament innovant fait monter mécaniquement le niveau de prix maximal atteint par le précédent, créant un climat d'inquiétude face à des records de prix unitaires chaque fois dépassés. Ainsi, l'arrivée en leur temps des traitements contre le VIH avait provoqué une première hausse des prix (plusieurs milliers d'euros par an), puis les médicaments orphelins, l'imatinib, le trastuzumab ou encore le bévacizumab, ont fait encore monter les niveaux, et, récemment, l'arrivée des traitements contre l'hépatite C (40 000 euros par traitement) ou des immunothérapies en oncologie (100 000 à 150 000 euros par an) fait à nouveau grimper les prix unitaires à des niveaux jamais atteints. Ce système générateur d'une escalade des prix ne pourra en toute logique pas être maintenu encore longtemps, la soutenabilité de notre système d'assurance maladie apparaissant de plus en plus difficile à maintenir : d'abord, depuis deux ou trois ans, les « pipe » des laboratoires sont redevenus très riches et les innovations plus nombreuses (ce qui est une très bonne chose) ; ensuite, la tendance, en particulier en oncologie, est à l'association de deux, trois ou quatre médicaments, de façon concomitante ou séquentielle ; enfin, les gains en survie font passer certaines pathologies à la chronicité, avec des traitements de très longue durée, parfois à vie.

La régulation par les volumes a permis jusqu'à présent de maintenir des niveaux soutenables...

Le constat global pour l'heure est que les dépenses de médicaments n'ont pas explosé, l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (Ondam) ayant été respecté ces dernières années. En effet, en premier lieu, les mécanismes de ristournes négociées entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les laboratoires (accords-cadres) viennent globalement compenser les prix unitaires élevés par une maîtrise des volumes. À noter qu'un nouveau mécanisme a été introduit dans la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS) pour 2015, appelé « montant W », qui est une première approche considérant la prise en charge financière selon la pathologie : mis en place pour l'heure uniquement pour les traitements de l'hépatite C, ce montant est dimensionné pour une population cible annuelle définie, tout dépassement générant un mécanisme de ristourne.

En second lieu, les médicaments considérés comme innovants et très coûteux utilisés à l'hôpital font l'objet d'un financement spécifique dit « en sus des GHS¹ » (lesdits médicaments sont ainsi inscrits sur la « liste en sus ») : ce financement permet à tous les patients qui en ont besoin d'y avoir accès, quel que soit l'établissement où ils sont traités. En contrepartie de cette facilité d'accès aux médicaments les plus innovants et onéreux, les établissements doivent signer un contrat de bon usage, dont l'un des éléments majeurs est le respect des conditions de prescription des médicaments de la liste en sus. Un récent décret, qui a précisé juridiquement les conditions d'inscription et de radiation sur la liste en sus, par indication (précédemment, le Conseil de l'hospitalisation appliquait des règles non écrites), a récemment conduit à la radiation de certaines indications de cette liste. En tout état de cause, les contrats de bon usage des médicaments (CBU) ont initié un nouveau mode de régulation, l'accès aux médicaments hors GHS étant conditionné au respect des indications de l'autorisation de mise sur le marché, ou des recommandations temporaires d'utilisation, et les prescripteurs devant dorénavant lier prescription et indication au travers du recueil de données médicalisées (FICHCOMP).

... mais au détriment des médicaments les moins chers, du reste les plus couramment utilisés

Les baisses de prix opérées chaque année sur la majorité des médicaments ont permis, comme évoqué ci-dessus,

1. Groupe homogène de séjour. Il s'agit du tarif applicable à un groupe homogène de malades (GHM) donné ; en règle générale, à chaque type de séjour correspond un GHS.

Muriel Dahan
Directrice des recommandations et du médicament, Institut national du cancer



de financer les nouveaux médicaments dits innovants, bien que de plus en plus chers, et de maintenir les dépenses dans les niveaux fixés par l'Ondam. Toutefois, il importe de souligner que cela n'est pas sans conséquence sur la chaîne de distribution du médicament, tant pour les officines, dont les marges nationalement fixées selon un mécanisme dit « dégressif lissé » diminuent à chaque nouvelle baisse de prix, que pour les laboratoires commercialisant des médicaments plus anciens, comme les médicaments génériques.

L'actuel Plan national d'action de promotion des médicaments génériques [15] vise justement à promouvoir l'utilisation des médicaments génériques pour permettre notamment de financer l'innovation. Le potentiel d'économies pour la collectivité, sans conséquence sur la qualité et l'efficacité des traitements, est en effet encore très important dans notre pays puisqu'au démarrage du plan, en mars 2015, une boîte remboursable sur trois était un générique substituable, alors que cette proportion s'élevait à plus de trois boîtes sur quatre dans d'autres pays européens. Les multiples actions de ce plan en sept axes visent à modifier en profondeur la perception et à renforcer la confiance des prescripteurs et des patients – dans une logique de parcours de soins, à l'hôpital, en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) et en ville – envers les médicaments, qu'ils soient génériques ou princeps. Il impulse des actions sur tous les champs où il est possible d'agir : prescription, dispensation, utilisation à l'hôpital, en Ehpad, en ville et dans les transitions entre les différents secteurs, communication, information, formation, leviers d'incitation et de dissuasion, réalisation des essais et fabrication, contenu du répertoire et politique de prix. Il importe de noter que le sixième axe vise une transversalité des actions et une cohérence du plan, pour non seulement permettre une plus large utilisation des médicaments génériques, mais également en faire une source d'attractivité et de croissance pour notre pays sur l'ensemble des produits pharmaceutiques.

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 48.

Les médicaments biosimilaires² ne sont pas inclus dans ce plan. Ils font en effet actuellement l'objet de nombreuses réflexions et d'évolutions, en particulier juridiques (notion d'interchangeabilité par exemple), visant à tenir compte tant de l'expérience acquise pour les génériques d'origine chimique que de leurs spécificités quant à l'origine biologique de ces produits.

Une politique « haute couture » du médicament

Notre pays s'honore de suivre un grand principe : permettre une équité d'accès de tous les patients à tous les traitements les plus adaptés à leur situation, quel que soit leur lieu de traitement. Cet objectif central a conduit à mettre en place régulièrement de multiples mesures d'adaptation, permettant de financer l'innovation tout en assurant la soutenabilité de notre système de financement collectif de notre santé. Ces mécanismes ont pour l'instant permis de maintenir les dépenses aux niveaux programmés chaque année par l'Ondam dans la loi de financement de la sécurité sociale. Mais cet équilibre est fragile et l'escalade de prix constatée depuis quelques années représente assurément une menace pour son maintien à long terme. Le dialogue entre les partenaires, nationaux mais aussi internationaux, devra être renforcé pour tenter de trouver des solutions, avec une obligation de résultats que l'on doit à tous les malades. 🇫🇷

2. Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou qui est dérivée de ceux-ci) de référence qui a déjà été autorisé en Europe. Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Du prescripteur à l'utilisateur

Le médicament est en cause dans 25 % des admissions aux urgences. Améliorer la sûreté et la pertinence des prescriptions médicamenteuses est un enjeu majeur pour le patient. Les pharmaciens, dont les missions évoluent, tout comme les patients experts y participent.

Pertinence des prescriptions médicamenteuses et risque iatrogène

La pertinence des prescriptions médicamenteuses, et plus largement des soins, est une préoccupation sensible, ancienne, et d'une grande actualité. Si l'on transpose la vision générale de la pertinence des interventions en santé – « la bonne intervention de santé, au bon moment, au bon endroit, pour le bon patient » – aux produits de santé, la question devient : le médicament prescrit est-il nécessaire au patient, indiqué au regard des référentiels et recommandations établis, le mieux approprié au terrain et aux possibles du patient ? L'objectif est d'optimiser au maximum le rapport bénéfice/risque attendu de la prise en charge médicamenteuse du patient.

Ce regain actuel d'intérêt autour de la pertinence des prescriptions est multifactoriel, avec deux grands objectifs visés : une nécessaire amélioration de l'efficacité et de la sécurité de la prise en charge médicamenteuse des patients, et une utilisation maîtrisée et pertinente des produits de santé, dont le poids économique croissant risque d'être de plus en plus difficilement soutenable par la société. Les scandales sanitaires récents, ainsi que les polémiques autour des recommandations jugées trop peu nombreuses, non réactualisées, pas toujours

adaptées à la pratique, et insuffisamment connues et appliquées par les praticiens, participent de l'intérêt croissant de tous les acteurs sur le sujet de la pertinence des prescriptions.

Une prise en charge médicamenteuse sûre et efficace

L'iatrogénie médicamenteuse est une préoccupation majeure, mieux identifiée en France notamment depuis la publication des résultats des deux enquêtes nationales sur les événements indésirables liés aux soins (Eneis)¹. Elle correspond, sous le vocable d'événements indésirables liés aux médicaments, à toutes les situations où la prise en charge médicamenteuse a, ou pourrait avoir, un effet délétère sur l'état de santé du patient,

1. L'Enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (Eneis) a été conçue en 2004. Elle vise à évaluer l'importance des événements indésirables graves liés au processus de soins à l'origine d'une admission en établissement de santé ou observés chez les patients pris en charge dans les établissements de santé. Elle tend également à repérer la part des événements jugés évitables et d'en décrire les causes. Une réédition de cette enquête a eu lieu de mars à juin 2009.

Pr Rémi Varin
Président de la Société française de pharmacie clinique (SFPC)

Pr Jean Doucet
Gériatre et diabétologue au CHU de Rouen, professeur de thérapeutique à la faculté de médecine



La politique du médicament

associant d'une part les effets indésirables, et d'autre part les erreurs médicamenteuses évitables.

Cette iatrogénie médicamenteuse génère un grand nombre de consultations et d'hospitalisations. En effet, le médicament est responsable de 20 à 25 % des visites aux urgences et est contributif dans 40 % des admissions. L'âge, ainsi que le nombre de médicaments, majore le risque iatrogène médicamenteux. Par ailleurs, seuls 40 % des cas d'iatrogénie médicamenteuse seraient correctement détectés et tracés aux urgences. Les problèmes de pertinence de prescriptions sont un des trois mécanismes principaux à l'origine de cette iatrogénie, au côté de l'insuffisance d'informations et de formation en soins des patients d'une part, et d'autre part du manque de coordination ville-hôpital, entre services, et entre professionnels de santé. Ces problèmes de pertinence de prescriptions (ou prescriptions « sous optimales ») tiennent soit d'un

excès de traitement (*overuse*), soit d'une prescription inappropriée (*misuse*), soit encore d'une insuffisance de traitement (*underuse*), souvent sous-estimée.

L'utilisation maîtrisée et pertinente des produits de santé

L'objectif de pertinence des prescriptions requiert une attention toute particulière dans l'élaboration de la stratégie thérapeutique d'un patient donné, prenant en considération le patient dans sa globalité. En s'appuyant sur les recommandations (*evidence based medicine*) et en prenant en compte les possibles du patient, le maître mot est la simplification de la prise en charge (par opposition à la superposition des prises en charge spécifiques), l'adaptation au terrain particulier du patient, et enfin la réévaluation fréquente de la stratégie : simplifier, adapter, réévaluer.

Les antibiotiques : des médicaments particuliers et à haut risque

Les antibiotiques sont des médicaments tout à fait particuliers. En effet, leur cible est vivante. Cette cible est le monde bactérien, qui est présent sur terre depuis toujours et qui côtoie les antibiotiques de l'environnement.

La prescription d'antibiotiques peut avoir deux types d'effets secondaires. Certains, comme pour beaucoup de médicaments, sont immédiats et impliquent directement le malade traité. C'est le cas, par exemple, des phénomènes allergiques aux bêta-lactamines. Ces accidents ne sont pas rares, peuvent être très graves, voire mortels. Ils ne sont généralement pas considérés par les prescripteurs, pour lesquels les antibiotiques restent des produits miracles. Le second type d'effet secondaire, également non considéré par la plupart des prescripteurs, est l'apparition d'une résistance à ces antibiotiques. C'est un effet secondaire qui peut affecter le patient lui-même, mais est essentiellement écologique, et concerne les patients du futur et la société tout entière. Ainsi, le médecin prend une responsabilité importante lorsqu'il prescrit des antibiotiques, et il doit le réaliser.

La résistance aux antibiotiques est corrélée à la consommation de ceux-

ci. La France, de façon historique, utilise énormément d'antibiotiques, à l'inverse des pays du Nord comme les Pays-Bas, les pays scandinaves ou l'Islande. En Europe, la France est parmi les trois pays les plus consommateurs. Elle consomme 30 % d'antibiotiques de plus que la moyenne européenne, et trois fois plus que les pays les plus vertueux. La situation n'a pas changé en quinze ans, malgré la mise en place de trois plans nationaux. Ceci n'est d'ailleurs pas spécifique aux antibiotiques. Les Français consomment énormément de médicaments en général (anxiolytiques en particulier). Cette frénésie pour les médicaments dans notre pays est culturelle et historique. Des mécanismes de résistance très préoccupants sont apparus depuis deux décennies, en particulier les bêta-lactamases à spectre étendu, qui rendent les bactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération, et, plus récemment et de façon encore plus inquiétante, les carbapénémases. Celles-ci rendent les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, notre dernier rempart thérapeutique. Ainsi, des bactéries hautement résistantes, voire résistantes à tous les antibiotiques, sont très fréquentes dans certains

pays comme la Chine, l'Inde, les pays d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient, et, en Europe, l'Italie et la Grèce. Ces bactéries hautement résistantes sont encore assez rares en France, mais la circulation mondiale des bactéries fait que nous aurons bien du mal à prévenir l'invasion de tous les pays par cette résistance.

L'Alliance contre le développement des bactéries multirésistantes (ACdeBMR ou WAAAR), association créée en 2011, a mis en place un grand nombre d'actions nationales et internationales pour aider à la lutte contre la résistance bactérienne. Elle a tout fait, avec succès, pour convaincre les autorités de santé, en particulier la ministre française de la Santé, de l'importance de ce problème majeur de santé publique. En 2015, elle a mis en place un groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques, que j'ai eu l'honneur de présider. Cette structure a proposé un grand nombre de mesures. Celles-ci ont été reprises par le Comité interministériel pour la santé (CIS), dont le rapport est public depuis le 17 novembre 2016. Dans ce rapport, le bon usage des antibiotiques, à l'hôpital comme en ville, tient une place très importante. 📌

Dr Jean Carlet
Président
de l'Alliance
mondiale contre
le développement
des bactéries
multirésistantes
(ACdeBMR ou
WAAAR)

Cette attention particulière s'exerce à chaque fois que la situation clinique du patient se trouve modifiée (nouveau diagnostic, décompensation aiguë d'une pathologie), rendant nécessaire une adaptation de la stratégie thérapeutique. La réévaluation de la prise en charge médicamenteuse à chaque nouvelle étape du parcours de soins du patient, pourtant indispensable, doit encore être développée. Elle implique idéalement plusieurs professionnels de santé, médecins et pharmaciens cliniciens, permettant la définition de la stratégie thérapeutique à proposer au patient, et peut prendre la forme d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ou encore d'une revue de médication. Cette démarche globale est de fait difficile à réaliser en ambulatoire. Les RCP initiées et systématisées dans le domaine du cancer, ont été étendues à la prise en charge des maladies rares, de l'hépatite C, ou encore des patients âgés et

polymédiqués. Elles devront à l'avenir se systématiser pour justifier de prises en charge thérapeutiques hors référentiels et/ou onéreuses, ainsi que pour arbitrer des décisions d'abstention thérapeutique ou d'arrêt de médicaments.

Les actes de pharmacie clinique accomplis par les pharmaciens cliniciens contribuent à cette sécurisation, pertinence et efficacité du recours aux produits de santé. Au-delà de l'analyse des prescriptions et de la proposition d'éventuelles interventions pharmaceutiques, le pharmacien clinicien élabore un plan pharmaceutique personnalisé sur la base du bilan de médication, participe aux revues de médication et peut être amené à émettre un avis spécialisé pharmaceutique sur sollicitation, en lien direct avec le médecin.

De façon plus globale, au-delà d'une prise en charge pluridisciplinaire optimisée visant à établir la meilleure

Une population à risque vis-à-vis du médicament : les personnes âgées

Les études épidémiologiques françaises montrent que le vieillissement s'accompagne d'une augmentation de la prévalence des maladies chroniques et des traitements médicamenteux associés. En France, la prévalence de la polymédication (au moins 10 médicaments) en population âgée de 75 ans et plus est de 27 à 40 % selon l'indicateur utilisé, exposant les personnes à un risque accru d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses [28]. Nombre d'études attestent des conséquences négatives de la polymédication, sur le risque de chute, d'hospitalisation, de troubles cognitifs et de décès [21]. On estime que 6 à 30 % des hospitalisations sont liées à l'iatrogénie médicamenteuse en population âgée et que ces hospitalisations sont évitables pour 30 à 55 % d'entre elles [44]. Les enquêtes nationales sur les événements indésirables liés aux soins (Eneis) de 2004 et de 2009 montrent nettement l'augmentation de la fréquence des effets indésirables graves entraînant une hospitalisation ou survenant en cours d'hospitalisation avec l'âge.

Les effets indésirables observés sont le plus souvent cardiovasculaires, neuropsychiques et digestifs, en lien avec les classes thérapeutiques les

plus prescrites. Chez le sujet âgé, les effets indésirables peuvent aussi se présenter sous des formes moins évocatrices : troubles de l'équilibre et de la vigilance, chute, confusion... Difficile alors d'identifier la molécule en cause quand on sait que tous les médicaments suivants augmentent le risque de chute : hypnotiques ou sédatifs, neuroleptiques, antidépresseurs, benzodiazépines et anti-hypertenseurs [49]. De façon assez constante, les médicaments cardiovasculaires et les psychotropes sont les premières classes thérapeutiques incriminées dans les événements iatrogènes en population âgée.

De multiples facteurs expliquent l'augmentation du risque d'effets indésirables des médicaments en population âgée. L'avancée en âge s'accompagne de modifications physiologiques et en particulier d'une baisse des capacités d'élimination entraînant un risque de surdosage par accumulation des médicaments dans l'organisme. La polymédication, en lien avec la polypathologie, entraîne un cumul des risques d'effets indésirables et une augmentation des risques d'interactions médicamenteuses, mais elle augmente également la complexité des ordonnances pour le patient, qui peut commettre des

erreurs au moment de la prise de ses traitements. Par ailleurs, certaines prescriptions, dites « prescriptions potentiellement inappropriées », sont connues pour avoir un mauvais rapport bénéfice-risque ou être peu efficaces chez le sujet âgé. C'est pourquoi, des outils d'aide à la prescription répertorient ces prescriptions, notamment la liste Laroche [27] ou les critères STOPP-START disponibles en français [26].

La réduction de l'iatrogénie médicamenteuse en population âgée est une question de bon usage, de santé publique, et une question économique. Les leviers d'action sont multiples et impliquent les politiques publiques (déremboursements des médicaments jugés peu ou pas efficaces, nouveaux modes de rémunération, etc.), les organisations de soins (réunions multidisciplinaires de conciliation médicamenteuse) et la sensibilisation des prescripteurs aux prescriptions inappropriées en population âgée et au repérage des sujets fragiles, plus à risque d'iatrogénie médicamenteuse. ❖

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 48.

Marie Herr
Maître de conférences des universités-praticien hospitalier en santé publique, université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ), APhP, Inserm UMR 1168

Joël Ankri
MD PhD, directeur de l'UMR 1168 Inserm-UVSQ



stratégie thérapeutique pour chaque patient, différentes actions peuvent être menées, parmi lesquelles la standardisation de prises en charge par « protocollisation » (système expert), ou encore la réalisation d'études et d'actions ciblées de pertinence. La standardisation des pratiques par l'établissement de protocoles, lorsqu'elle est possible, vise à améliorer l'application des recommandations. L'intégration de ces protocoles au sein d'un système expert permet au prescripteur de disposer d'une conduite à tenir en contextuel, et d'optimiser la pratique des médecins.

La réalisation d'études de pertinence constitue un levier de sensibilisation et de changement des pratiques. Elle nécessite à la fois l'identification d'un médicament ou d'une prise en charge thérapeutique pour lequel il existe un doute sur la pertinence, ainsi qu'un référentiel validé et accepté. Le faible nombre de référentiels et de recommandations rend difficile de telles études. L'étude consiste ensuite à vérifier la pertinence de la prescription au regard du référentiel, et à compléter la démarche d'un jugement d'expert avec argumentation pour les prescriptions jugées non pertinentes suivant le référentiel. Il convient également d'appréhender et de comprendre la réalisation des prescriptions non pertinentes. De telles études permettent, au-delà de la sensibilisation des acteurs, d'envisager des mesures d'amélioration. À titre d'exemple, nous avons pu mener au CHU/hôpitaux de Rouen des études de pertinence concernant les médicaments affectés d'un service médical rendu (SMR) insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la collectivité nationale, le cas du paracétamol injectable, ou encore les bilans biologiques prescrits aux patients hospitalisés en réanimation chirur-

gicale (après établissement d'un référentiel de service en l'absence de recommandations nationales).

Enfin, des actions ciblées de pertinence peuvent être menées en s'appuyant sur des données issues de la littérature. Ainsi, le CHU/hôpitaux de Rouen s'est lancé dans une action visant à sensibiliser les professionnels de santé à la juste prescription de pose et maintien d'une voie d'abord veineuse périphérique. Ces revues de pertinence peuvent être valorisées de différentes manières, notamment dans le cadre du développement professionnel continu (DPC). En effet, l'analyse pour l'amélioration de la pertinence des interventions de santé est une méthode reconnue par la Haute Autorité de santé comme validante DPC.

Cette nécessité d'amélioration de la pertinence se retrouve dans de très nombreux pays, au travers par exemple du programme international Choisir avec soins, né au Canada, qui vise, en s'appuyant sur les recommandations des sociétés savantes, à aider les professionnels de la santé et les patients à engager un dialogue au sujet des examens et des traitements. En effet, aucune stratégie ne saura être réellement efficace et pérenne sans échange et acceptation des décisions par le patient lui-même.

Pour conclure, la pertinence des prescriptions médicamenteuses est un enjeu majeur en premier lieu pour le patient, afin qu'il bénéficie de la meilleure prise en charge thérapeutique adaptée à sa situation précise, en minimisant les risques iatrogènes médicamenteux des prescriptions inutiles. La pertinence est également un levier d'efficacité de notre système de santé, en réduisant les coûts induits par les prescriptions non pertinentes (produits de santé et temps personnel). ❖

Les pharmaciens : évolution d'une profession

Philippe Arnaud
Marie-Josée Augé-Caumon
Rémy Collomp
Mariannick Le Bot
Collège de la pharmacie
d'officine et de la
pharmacie hospitalière
(CPOPH)

Si le pharmacien est reconnu depuis de nombreuses années comme « le professionnel du produit de santé (médicament, dispositifs médicaux...) », la profession connaît en parallèle une évolution importante et rapide quant à ses missions et son positionnement dans le système de santé, avec un fort rapprochement vers le patient et, de manière plus large, le citoyen.

Le réseau des pharmacies

Le réseau des pharmacies est constitué en France :

- des pharmacies d'officine (22342 pharmacies réparties sur l'ensemble du territoire, 4 millions de personnes franchissant chaque jour les portes des officines ;
- des pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé et médico-sociaux, soit 1075 pharmacies d'établissements publics et 1452 d'établissements privés.

Les pharmaciens et leurs équipes, que ce soit en officine ou à l'hôpital, participent à la mission de service public de la permanence des soins, concourent aux actions de veille et de protection sanitaires organisées par les autorités de santé. Actuellement insuffisamment reliés, ces deux réseaux (officine et hôpital) ont vocation à mieux communiquer et coopérer avec l'ensemble des professionnels de santé dans le cadre des parcours de soins des patients.

Les pharmacies d'officine

Les pharmacies d'officine se définissent comme des établissements affectés à la dispensation au public de médicaments, produits et dispositifs médicaux définis dans le Code de la santé publique, ainsi qu'à l'exécution des préparations magistrales ou officinales. La dispensation est l'acte associé à la délivrance du

Le déploiement de la pharmacie clinique

Un des champs caractéristiques de l'évolution de la profession pharmaceutique consiste au déploiement de la pharmacie clinique, qui prend actuellement sa juste place dans tous les aspects de la profession. Largement développée à l'étranger (Canada, États-Unis, Belgique...), elle se développe en France depuis 1984 sous l'égide de la Société française de pharmacie clinique (SFPC), qui fut créée pour en faire la promotion et favoriser son évolution dynamique.

En cohérence avec les approches internationales, la pharmacie clinique est définie par la SFPC comme une discipline de santé centrée sur le patient et dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, avec le patient et ses aidants. Elle peut ainsi être considérée comme un socle – fondamental et indissociable – de la pharmacie officinale et hospitalière.

L'exercice de la pharmacie clinique repose sur l'acte de dispensation défini par l'article R.4235-48 du

Code de la santé publique, qui inclut notamment l'analyse pharmaceutique des prescriptions. Il relève d'un ensemble d'activités codifiées et intégrées dans une pratique professionnelle dont la maturité peut varier selon des critères professionnels, relationnels ou organisationnels. Il s'agit d'un continuum qui s'appuie *a minima* sur un échange collaboratif avec le médecin lors de la réalisation d'une intervention pharmaceutique. Une conciliation des traitements médicamenteux peut lui être associée dans le cadre d'une coordination pluriprofessionnelle et d'un partage d'information qui associe le patient. L'utilisation du dossier pharmaceutique facilite la coordination entre les différents acteurs de la prise en charge médicamenteuse. L'accès au dossier médical du patient et l'organisation d'une relation directe avec lui et son entourage sont autant de facteurs contribuant à la réalisation d'activités expertes de pharmacie clinique. L'information produite, qu'elle le concerne directement ou qu'elle concerne des produits de santé, fait l'objet d'une documentation et d'une traçabilité. L'intégration du pharmacien aux équipes médicales et soignantes facilite l'acceptabilité de son action. Une activité centralisée reste néanmoins envisageable, par

exemple avec l'ouverture des centres Médicament info service.

L'intérêt de la pharmacie clinique s'appuie sur une littérature abondante. Elle contribue à une meilleure qualité des soins et à la maîtrise des dépenses de santé par la diminution des coûts associés à l'iatrogénie médicamenteuse. Son déploiement devrait s'accélérer dans les prochaines années avec une composante universitaire dynamique et le soutien du ministère de la Santé. Un projet d'ordonnance prévoit de l'inscrire réglementairement comme une mission obligatoire des pharmacies à usage intérieur. Suite à une enquête nationale, des appels à projets projettent parallèlement d'accompagner les professionnels dans l'impulsion et la consolidation d'activités de pharmacie clinique couplée à une démarche d'évaluation qualitative et médico-économique.

L'étape suivante consistera à codifier et valoriser les actes de pharmacie clinique pour lui assurer un financement pérenne avec des contraintes économiques qui s'accroissent. Dans cette attente, si elle est rigoureuse méthodologiquement dans son déroulé, elle reste souple et adaptative à chaque contexte local pour répondre au mieux aux besoins du patient. 📌

Rémy Collomp
Rémi Varin
Benoit Allenet
David Piney
Société française de pharmacie clinique (SFPC)

médicament : l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale, la préparation éventuelle des doses à administrer, la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage. Les actes de dispensation sont régis par les bonnes pratiques de dispensation, qui évoluent avec la possibilité de vente par Internet. L'arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments au comptoir ou par voie électronique a été publié au *Journal officiel* du 1^{er} décembre 2016.

Les pharmaciens officinaux contribuent également aux soins de premier recours, parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage. Fortement impliqués dans la diffusion des autotests du VIH en 2016, les pharmaciens se sont mobilisés dans le domaine de la vaccination. Dans ce cadre, l'Assemblée nationale a autorisé à titre expérimental

les pharmaciens à procéder à des vaccinations contre la grippe afin d'améliorer la couverture vaccinale dans le pays.

Les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé et médico-sociaux

Concernant les pharmaciens hospitaliers, l'ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur (PUI) rappelle les missions historiques mais intègre aussi de nouvelles missions comme la pharmacie clinique et l'information sur les produits de santé. Ainsi, les pharmacies hospitalières sont chargées :

- de répondre aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charge par l'établissement, d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention,



La politique du médicament

l'évaluation et la dispensation des médicaments, des dispositifs médicaux stériles et d'en assurer la qualité ;

- de mener toute action de pharmacie clinique contribuant à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé et concourant à la qualité

des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins et en y associant le patient ;

- de mener et de participer à toute action d'information aux patients et aux professionnels de santé sur les médicaments et dispositifs médicaux stériles ainsi qu'à

Quelle place pour le patient expert, aujourd'hui et demain ?

Le « patient expert » ou « patient ressources » ou « patient intervenant » se dit de toute personne malade qui intervient aux côtés des professionnels de santé en apportant son expérience du « vivre avec » une pathologie. Qui mieux que celui qui vit avec la maladie peut comprendre ce que les autres malades ressentent dans leur quotidien ? Le bénéfice du « savoir-parler patient » est désormais reconnu dans les programmes d'accompagnement et d'éducation thérapeutique auxquels sont intégrés les patients experts formés, notamment dans les multiples pathologies chroniques.

L'expérience d'un traitement dans la vraie vie, vécue par le patient ou entendue lors des entretiens avec d'autres malades menés dans le cadre d'une association de patients, est une ressource pour les professionnels de santé complémentaire à leurs connaissances des maladies et des traitements. Les innovations thérapeutiques, avec des molécules qui se complexifient comme dans les biothérapies, imposent de veiller sur leurs effets indésirables dans la vraie vie, en dehors du monde hospitalier prescripteur. L'apport des patients experts, c'est cette écoute – cette médiation – qui fait le lien entre la prescription et le quotidien, permettant de mesurer l'impact de la maladie et du traitement au niveau de la qualité de vie du malade. L'adhésion au traitement doit en ressortir renforcée.

Aujourd'hui, les entretiens ou les animations en binôme professionnel de santé-patient expert lors des séances d'éducation thérapeutique, en individuel ou en atelier, sont des pratiques de plus en plus répandues, mais encore insuffisantes. Il est toujours compliqué de faire entrer un patient, fût-il membre d'une association et formé à l'écoute et à l'éducation thérapeutique, dans l'équipe de soins. La reconnaissance de ses compétences est encore trop souvent estompée par un agacement face au terme d'expert, réservé aux seuls professionnels de santé jusqu'à présent. Pourtant, toutes les associations qui proposent ces collaborations s'engagent dans la formation de leurs bénévoles. À l'Association François Aupetit (AFA) par exemple, les patients experts doivent avoir validé une formation à l'écoute active de 30 heures, et fort d'une pratique solide, peuvent la compléter par une formation de 40 heures s'ils interviennent en éducation thérapeutique du patient (ETP). Une supervision et des mises à niveau leur sont ensuite proposées régulièrement. Ce circuit de validation de l'expertise garantit la « bonne place » du patient expert face aux autres patients, lui permettant de ne pas confondre sa propre maladie avec celle des autres.

Le mouvement est désormais irréversible. Le partenariat des patients experts et des professionnels de santé est une évidence dans le parcours de santé, qui se dématérialise : des séances d'ETP en ligne vont bientôt être proposées, comme sur la plateforme MICI Connect (pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), mise en place à l'AFA avec des patients experts ou des professionnels de santé disponibles sur Skype (en télévisuel). Il s'agit de répondre à ces malades qui souhaitent limiter leurs déplacements à l'hôpital, voire ne plus y revenir, qui ne veulent pas retrouver leurs professionnels

de soins dans cette relation où le quotidien s'invite dans le médical et le médical dans le quotidien... Ces séances sont essentielles pour préparer et optimiser les consultations par exemple, pour poser les (bonnes) questions lors de la consultation ou de l'examen, pour répondre aux inquiétudes face aux soins programmés, face à ce quotidien fortement perturbé par l'évolution de la maladie et/ou par les traitements. C'est une autre proposition permettant de prévenir l'arrêt de soins ou l'inobservance dans un cadre sécurisé et en lien avec les professionnels de santé. Ainsi, l'écoute du « vivre avec » des patients experts en dehors des circuits traditionnels de soins est une nouveauté à expérimenter sur ces plateformes.

Ne nous trompons pas de combat. La reconnaissance du patient expert ne doit pas passer par une revendication d'être un nouvel auxiliaire de soins rémunéré pouvant pallier le manque de temps médical ! Certains hôpitaux ont pourtant fait ce choix, au risque de professionnaliser le patient expert et de perdre le « savoir-parler patient » qui en fait sa singularité. Le rôle des associations de patients engagées dans l'accompagnement et dans l'éducation thérapeutique du patient est donc essentiel pour garantir aux professionnels de santé des intervenants qui ont été sensibilisés aux règles éthiques. Pour l'heure, il reste toutefois à faire reconnaître un véritable statut du patient expert en tant que partenaire de l'équipe de soins, car le manque de clarté sur son statut est un obstacle à sa reconnaissance par les professionnels de santé. 📞

Éric Balez
Coordinateur national ETP (éducation thérapeutique du patient), Association François Aupetit (AFA), patient expert à l'hôpital l'Archet (Nice)

toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, de concourir à la pharmacovigilance et à la matériovigilance et à toute action de sécurisation du circuit du médicament et des dispositifs médicaux stériles.

Les PUI peuvent aussi assurer des missions de rétrocession d'un certain nombre de produits de santé contribuant au lien ville-hôpital (un projet d'ordonnance redéfinissant ces circuits est en cours de rédaction).

Formation

Afin de répondre à leurs missions, la formation initiale des pharmaciens évolue : validation des 40 heures d'éducation thérapeutique dans le cursus, intégration de la simulation en santé au travers notamment de pharmacies virtuelles pour la filière officinale, séances transversales pharmacien-médecin, réforme toute récente de l'internat de pharmacie. Ces évolutions se poursuivent au travers de la formation continue avec le choix stratégique des priorités au niveau du développement professionnel continu (DPC).

Actions majeures en cours et perspectives sur les cinq ans

En tant qu'expert du produit de santé, le pharmacien a pour mission de s'assurer que le traitement médicamenteux d'un patient est approprié, le plus efficace et le plus sûr possible, qu'il convient au patient et améliore sa qualité de vie. Aussi le rôle des pharmaciens se développe actuellement dans six domaines.

Aider le patient à la compréhension de sa maladie et de ses traitements afin d'améliorer le bon usage du médicament

Les entretiens pharmaceutiques réalisés à l'officine, comme ceux déployés pour les AVK (antivitamines K) ou dans les cas d'asthme, doivent être élargis à d'autres pathologies et populations. De nouveaux outils, tels les objets connectés, les applications smartphones ou les télé-expertises, sont en cours d'étude afin de préciser leur positionnement et leur impact réel sur le patient atteint de pathologie chronique.

Améliorer l'information

Le pharmacien doit amener professionnels et patients à se repérer dans la profusion d'informations relatives aux produits de santé et à proposer des informations factuelles pertinentes, fiables et indépendantes. Ainsi, ces données favoriseront une prise de décision appropriée sur des bases et des compréhensions communes.

Prévenir l'iatrogénie, les erreurs médicamenteuses, repérer les médicaments inappropriés

Les différents actes pharmaceutiques (analyse pharmaceutique, bilan de médication, intervention pharmaceutique...) renforcent le bon usage et participent à la prévention de l'iatrogénie. Le déploiement massif du dossier pharmaceutique (plus de 35 millions de dossiers actifs) contribue à la sécurisation de la prise

en charge du patient et devrait être une source majeure d'information du futur dossier médical personnel. Il est une des sources d'information importantes facilitant l'implication des pharmaciens, tant officinaux qu'hospitaliers, dans la coordination des soins au travers de la conciliation médicamenteuse à l'entrée et à la sortie de l'hospitalisation du patient. Le pharmacien participe activement au système de pharmacovigilance en aidant le patient à la reconnaissance des effets indésirables, en précisant les moyens de diminuer le risque de leur survenue et la conduite à tenir s'ils surviennent. Enfin le pharmacien, notamment hospitalier, est particulièrement impliqué dans la prévention et l'analyse des causes systémiques des erreurs médicamenteuses.

Participer à la pertinence des prescriptions


L'aide des prescripteurs à privilégier les thérapeutiques adaptées au patient, et dont le rapport bénéfices/risques est le plus élevé, est facilitée par le déploiement de la pharmacie clinique (fortement soutenu par le ministère de la Santé), par l'intégration du pharmacien dans les équipes mobiles d'experts (infectiologie, oncologie...) et par les revues d'utilisation des produits de santé.

S'impliquer dans le domaine médico-économique

Au-delà du rôle majeur du pharmacien dans le déploiement des médicaments génériques et biosimilaires, une des volontés de la profession est de développer « en vie réelle » les analyses coût-efficacité, coût-utilité, établies en globalité de gains de santé et pas seulement en coûts directs de produits.

Faire avancer les connaissances et les pratiques professionnelles pour une amélioration continue de la qualité et de la sécurité des thérapeutiques

Un grand nombre des actions citées a fait ou fait l'objet de travaux de recherche, dans le cadre notamment des programmes de recherche sur la performance du système des soins (Preps)¹, afin d'évaluer précisément leur impact.

Ainsi, l'ensemble de ces évolutions, renforcé par un maillage territorial équilibré avec les groupements hospitaliers de territoire (GHT) ou en ville (répartition géographique sans zone de désertification, intégration au niveau des maisons de santé), positionne fortement le pharmacien comme un des acteurs majeurs, en association avec les autres professionnels de santé, tout au long du parcours de santé du patient. 

1. Organisé par la Direction générale de l'offre de soins, le programme de recherche sur la performance du système des soins (Preps), de type Health Services Research, vise l'amélioration de l'efficacité des offreurs de soins et de leurs organisations. Le Preps doit permettre d'expérimenter et d'évaluer des innovations organisationnelles qui améliorent la qualité des soins, des pratiques professionnelles et le parcours des patients. Le Preps n'est pas thématique, mais il donne la priorité aux soins primaires, à qualité de projets équivalente. Il est ouvert aux établissements de santé, aux groupements de coopération sanitaire, aux maisons et aux centres de santé.



Aujourd'hui le médicament déborde le champ thérapeutique. Il est utilisé aussi pour améliorer les performances, le confort, l'apparence. On parle alors de pharmaceuticalisation de la société.

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 48.

Johanne Collin

Ph.D., professeure titulaire en sociologie et histoire de la santé, faculté de pharmacie de l'université de Montréal; directrice du groupe de recherche Meos (le médicament comme objet social), Institut de recherche en santé publique de l'université de Montréal

Le médicament, objet social

Au sein des sociétés occidentales contemporaines, le médicament est devenu central dans la vie des individus. De la naissance à la mort, il accompagne de plus en plus toutes les phases de la vie sociale. On observe un accroissement des usages sur deux plans : l'étendue et la durée. Quant au premier plan, on constate que le recours aux médicaments concerne désormais tous les groupes d'âge et non pas uniquement les jeunes enfants et les personnes âgées. Quant au second plan, la durée tend à s'allonger au fur et à mesure que s'installe un usage chronique. Le médicament permet certes le contrôle de maladies jadis mortelles et désormais chroniques grâce à son recours, mais cette chronicisation des usages touche également des affections jadis considérées comme aiguës et temporaires, et pour lesquelles le traitement médicamenteux se prescrit désormais sur de très longues périodes, comme c'est le cas pour la dépression. On constate ainsi que 14 % des États-Uniens sous antidépresseurs les prennent depuis plus de dix ans [39].

De plus, les finalités d'usage du médicament dans nos sociétés débordent largement la sphère du médical pour s'inscrire dans des logiques de performance, d'apparence, de plaisir, d'appartenance, d'identité, au fur et à mesure que se brouillent les frontières entre confort et santé, performance et thérapeutique. Si cet accroissement et cet élargissement ont traditionnellement été interprétés en sociologie comme partie d'un processus de médicalisation de la société, on parle désormais de pharmaceuticalisation pour qualifier l'ampleur nouvelle du phénomène [12]. Apparu depuis moins d'une décennie

dans le champ sémantique de la sociologie, le concept de pharmaceuticalisation désigne le processus d'expansion sans précédent du médicament, dans et en dehors de la sphère médicale.

Le médicament, communément appréhendé comme un objet technique, médical, thérapeutique, qu'il nous appartiendrait simplement d'utiliser correctement et à bon escient, recouvre en fait une complexité beaucoup plus grande. À une définition qui varie d'une société, d'une histoire, d'un cadre légal à un autre vient s'ajouter la difficulté d'en circonscrire la portée en regard des contextes d'usage. Trois dimensions sont constitutives du médicament comme objet social : sa matérialité, ses finalités et sa temporalité [12]. Elles constituent autant de thèmes transversaux à une analyse sociologique du médicament.

Sa matérialité, son caractère concret, ses représentations circonscrites et accessibles à tous (la pilule ou la gélule) mettent en évidence la fonction métonymique qui le distingue des autres technologies biomédicales. Le médicament, comme objet, incorpore en effet en lui-même les savoirs scientifiques et l'expertise technique qui ont mené à sa création. Contrairement à la chirurgie par exemple, qui ne saurait être mobilisée efficacement sans le concours du chirurgien, le médicament, quant à lui, ne requiert pas l'expertise du professionnel ou du scientifique pour être ingéré et agir sur le corps et sur la maladie. Sa matérialité et son accessibilité rendent possible la réappropriation de ses usages et de ses effets par les profanes. Cette démocratisation (involontaire) d'une technologie issue d'un savoir scientifique de haut niveau

confère au médicament un énorme potentiel de transformation des dynamiques sociales, au gré de cette réappropriation à des fins qui débordent largement le champ du médical.

La deuxième caractéristique du médicament comme objet social relève du fait qu'un même médicament peut être utilisé à plusieurs fins (pour réparer, normaliser ou améliorer les potentialités) en regard des contextes d'usage. Ainsi, le recours à un médicament destiné à contrôler le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) peut être utilisé à des fins d'amélioration de la performance cognitive et de la concentration [42]. Cette deuxième dimension propre au médicament joue un rôle important dans la redéfinition de la frontière entre normal et pathologique, mais également entre inconfort et maladie, traitement et optimisation de soi. Ses finalités multiples contribuent à décloisonner l'espace social dans lequel circule le médicament.

La temporalité, troisième dimension constitutive de l'objet médicament, est étroitement liée à l'identité. Le médicament agit sur la configuration spatiale et temporelle de l'existence des individus. Et ce, parce que contrairement aux autres traitements comme la chirurgie, l'effet du médicament est, le plus souvent, réversible. La plupart des traitements pharmacologiques ont pour effet de contrôler les maladies ou les états plutôt que de les guérir ou les éradiquer. Leur effet n'est dès lors pas permanent et cesse lorsqu'on les arrête. Dans cette perspective, le médicament introduit une plasticité des identités liée à la réversibilité de ses effets, comme en témoigne par exemple le recours à l'hormonothérapie dans les transformations transgenres.

Une fois cernées ces caractéristiques distinctives du médicament comme objet social, trois grands chantiers sont susceptibles d'occuper un espace dans la réflexion sociologique, sous l'égide du concept de pharmaceuticalisation [13]. Ces trois grands chantiers s'ouvrent et s'édifient autour de la préoccupation par rapport à trois thèmes (les trois p) que sont la prévention, les psychotropes, la performance.

La prévention

Depuis le milieu du siècle dernier, les enjeux de la médecine et de la santé publique se sont réorganisés autour d'une série de transformations, dont l'essor du lobby pharmaceutique (*Big Pharma*), le développement des spécialités médicales ainsi que l'institutionnalisation de l'épidémiologie et de la promotion de la santé. Dans la foulée, on observe l'émergence d'une nouvelle médecine fondée sur la «surveillance

des populations normales» et l'élargissement du regard médical, du chevet du malade à l'ensemble de la population, et de l'hôpital à la sphère publique. *Via* l'impulsion de la médecine préventive, tant la détection des signes avant-coureurs de la maladie que le contrôle de ses formes chroniques donnent désormais lieu à une prévention de plus en plus axée sur le recours au médicament. De la dépression légère à la préhypertension, on assiste à la multiplication de ce que Charles Rosenberg appelle des protopathologies [43] ou des prémaladies, là où la frontière se brouille entre le normal et le pathologique, où le doute s'installe et où il y a abaissement des seuils à partir desquels on considère nécessaire d'intervenir par le recours au médicament.

Les psychotropes

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), on assiste à un accroissement des problèmes de santé mentale dans l'ensemble des pays développés et en développement. On constate également un accroissement des recours aux médicaments psychotropes (anxiolytiques, antidépresseurs, psychostimulants et neuroleptiques) particulièrement accentué dans les sociétés occidentales. En outre, cette consommation s'étend désormais à tous les groupes d'âges, des jeunes enfants aux personnes âgées. C'est ainsi que les taux de prescription d'antidépresseurs aux jeunes de 6 à 17 ans ont énormément progressé depuis les années 1990 et ont presque rejoint ceux concernant les adultes aux États-Unis [39]. Ce recours toujours grandissant aux médicaments psychotropes nous interpelle au niveau sociologique en posant toute une série de questions incontournables. Cette augmentation des usages est-elle liée à un accroissement des problèmes de santé mentale? À un meilleur repérage de ceux-ci à travers la mise au point d'outils diagnostiques plus efficaces? Y a-t-il développement d'une sensibilité clinique plus attentive aux dimensions psychologiques? Cet usage accru de médicaments psychotropes provient-il de la pression des pharmaceutiques ou d'une demande plus forte de la part des patients? N'y a-t-il pas, en définitive, abaissement du seuil de tolérance face aux dysfonctionnements sociaux et à la souffrance morale?

La performance

Le thème de la performance nous amène à diriger le regard sociologique au-delà de la sphère médicale pour scruter ce que signifie aujourd'hui le dépassement, à travers un

usage non médical et profane de médicaments d'ordonnance tels que les psychostimulants. Depuis une dizaine d'années, les termes *smart drugs* désignent les médicaments psychotropes qui ont pour effet de stimuler l'attention, la concentration et la mémoire. Ce sont en fait des amplificateurs cognitifs dont l'usage médical est de contrer le trouble du déficit d'attention. Or sans diagnostic ni ordonnance, des étudiants y ont recours en fin de trimestre, des camionneurs pour rester éveillés sur la route, des militaires pour conserver un état d'alerte en zone de combat, etc. L'usage illicite ou non médical de ces médicaments met en lumière une réalité sociologique tangible, prégnante et en forte expansion, notamment en Amérique du Nord et dans les pays anglo-saxons. Il nous invite à questionner des exigences de performance et des normes de productivité de plus en plus prégnantes dans les sociétés occidentales contemporaines et, dans la foulée, la légitimité croissante des «usages adaptatifs» des psychostimulants. En outre, à travers l'adhésion ou le rejet du recours aux *smart drugs*, on constate une articulation ténue d'identités collectives qui caractérisent à certains égards les dynamiques de biosocialité contemporaines.

Le médicament comme objet social constitue un véritable traceur des dynamiques propres aux sociétés contemporaines. Ses usages multiples et multiformes pour «rester dans la course», assumer les rôles sociaux attendus, répondre aux injonctions sociales ou encore les contester requièrent une analyse approfondie des dynamiques sociales qui l'enserrent, pour mieux comprendre ce que le «phénomène médicament», omniprésent et multiforme, veut dire aujourd'hui. ❖



L'industrie pharmaceutique : propositions pour accompagner l'innovation

Le médicament représente 15 % des dépenses de santé. Les récentes innovations thérapeutiques représentent un coût qu'il est nécessaire de prendre en compte. Propositions des Entreprises du médicament pour répondre à ce défi.

Philippe Lamoureux
Directeur général du Leem
(Les Entreprises du médicament)

La politique du médicament ne peut pas s'affranchir d'un phénomène nouveau par rapport aux années récentes : le retour de l'innovation. Après une période de creux dans la mise à disposition de traitements innovants pour les malades, au début des années 2000, le progrès thérapeutique est en plein essor. Ce nouveau cycle d'innovations est porteur d'espoir pour de nombreux malades atteints de pathologies jusqu'ici sans solutions thérapeutiques : en oncologie, en infectiologie ou encore dans le domaine des maladies rares. Ce flux d'innovations, loin de se tarir, devrait au contraire s'amplifier et drainer dans son sillon un certain nombre de ruptures dans l'ensemble des systèmes de santé.

Des innovations de rupture

La première rupture a trait au médicament proprement dit. L'innovation, traditionnellement basée sur la chimie, fait aujourd'hui une part de plus en plus belle aux biotechnologies. De nombreuses innovations de rupture proviennent désormais des travaux sur le vivant (ADN, ARN, protéines, génomique...), ouvrant la porte à une médecine personnalisée. Ce basculement progressif modifie notre approche avec l'ouverture de nouveaux champs de recherche et de développement (de la cellule jusqu'au génome), la dynamisation des phases d'essai clinique, le développement de partenariats public/privé et/ou privé/privé autour de modèles d'*open innovation*. Il a également pour effet de rapprocher la recherche et le développement des activités de production, donnant naissance à un nouveau paradigme : les pays à fort potentiel de recherche constitueront

immanquablement les grands pôles industriels de demain. Qui plus est, dans cette innovation, le médicament n'est plus seul en action ; il fait partie de solutions globales de santé qui intègrent de multiples technologies : biomarqueurs, dispositifs connectés, big data... Enfin, avec la part grandissante du numérique dans notre système de soins, le médicament quitte sa fonction première de simple produit pour devenir un service à forte valeur ajoutée.

L'ajustement des systèmes d'évaluation

La deuxième rupture, corollaire des bouleversements liés au médicament lui-même, concerne ses mécanismes d'évaluation. L'évaluation en général – la française en particulier – s'est construite autour d'une succession de « barrières » : l'autorisation de mise sur le marché (AMM), l'évaluation médico-technique, l'évaluation médico-économique, la fixation du prix... qui s'avèrent inadaptées à l'aune des transformations en cours. L'accès rapide à l'innovation, c'est-à-dire dès avant l'AMM, voire parfois à des stades précoces de développement, comme on l'observe aux États-Unis, devient cruciale pour les patients qui en expriment fermement la demande (on peut d'ailleurs regretter au passage que la France vienne d'affaiblir, dans la récente loi de financement de la Sécurité sociale, le mécanisme des autorisations temporaires d'utilisation – dispositif unique en Europe – et qui constituait un réel avantage pour les patients comme pour les industriels dans la course à l'innovation). De même, en aval, c'est-à-dire lorsque le médicament est sur le marché, l'avènement des nouvelles

technologies en santé et du big data permet d'envisager aujourd'hui le développement de la pharmaco-épidémiologie et des études en vie réelle. Ces études sont en phase de devenir, notons-le au passage, un sujet de compétition entre les États. Le médicament va donc désormais se situer dans un continuum ; il sera constamment évalué et réévalué, à partir des données que son utilisation permettra de produire et d'analyser. Face au triple enjeu de l'accès précoce à l'innovation, du renforcement de la sécurité des patients et de l'optimisation de la valeur fondée sur l'efficience, les systèmes d'évaluation doivent s'ajuster à tous les niveaux.

De nouvelles organisations du système de santé

Résultante de ces mutations, survient une troisième rupture qui impacte nos schémas organisationnels. On assiste depuis une décennie au déplacement du barycentre du système de soins du médecin vers le patient. Notre système sera de plus en plus organisé autour d'un patient surinformé, connecté, expert de sa pathologie et désormais partie prenante des politiques de santé. La structure pyramidale de l'organisation des soins se fissure : de nouvelles organisations voient le jour dans les territoires, une nouvelle approche de la santé émerge au niveau régional voire local avec des réseaux de soins de proximité, des maisons de santé pluridisciplinaires, une utilisation bientôt généralisée de la télémédecine... Ces nouvelles pratiques de soins participent au décloisonnement des métiers. Désormais le pharmacien vaccinateur, l'hospitalier opère en ambulatoire et l'industriel délivre des services (observance, éducation thérapeutique...). Face à ces changements de paradigme, l'administration tarde à opérer sa mue. Une réforme organisationnelle pourtant s'impose, articulée autour du triptyque : anticipation, pilotage, accompagnement.

Repenser le modèle économique du médicament

J'en viens à la dernière rupture, qui s'opère au niveau économique. Le débat a été vif ces derniers mois autour de la question du prix de l'innovation. Mais circonscrire les enjeux économiques à cette simple problématique est totalement réducteur. Le sujet n'est en effet pas tant celui du prix de quelques grandes innovations de rupture que celui de l'émergence d'une vague de produits de niche coûteux et utilisés en association de traitement. Autrement dit, l'enjeu pour les

payeurs est avant tout celui de l'impact budgétaire lié à une accumulation de thérapies innovantes dont le spectre s'élargit par cercles concentriques, plus que celui du prix d'un produit donné, aussi emblématique soit-il. Et c'est effectivement, à terme, la soutenabilité de l'ensemble du système de soins qui peut se trouver remise en cause.

Le paradoxe tient au fait que le médicament, aujourd'hui montré du doigt comme étant la principale menace pesant sur les dépenses de santé, est, en matière macroéconomique, non seulement le poste le mieux maîtrisé de l'Ondam¹, mais encore la principale variable d'ajustement de l'équilibre des comptes sociaux. Il ne faut pas perdre de vue que sur les 10 milliards d'euros d'économies dans les dépenses de santé réalisées ces cinq dernières années, la moitié l'a été sur le poste médicament – alors que celui-ci ne représente que 15 % des dépenses de santé. Au point que l'industrie pharmaceutique, l'une des dernières grandes branches industrielles de notre pays, est aujourd'hui clairement affaiblie dans la compétition internationale par des politiques de régulation de court terme illisibles et imprévisibles pour les décideurs des groupes internationaux.

Pourtant, les solutions existent. Elles sont de plusieurs ordres.

- Des choix peuvent être faits dans le panier de biens afin de déterminer les produits ou les services dont la prise en charge par la collectivité est prioritaire. Certains médicaments, qui ont fait leurs preuves, ont des prix peu élevés et sont utilisés en première intention, ils peuvent faire l'objet d'une utilisation responsable par des patients, aidés, le cas échéant, par les conseils de leur pharmacien. La France est ainsi l'un des grands pays européens où le marché de l'automédication est le moins développé.

- Le développement raisonné d'un marché du médicament générique de qualité ou encore du médicament biosimilaire offre également certaines potentialités, même si l'on peut regretter que les gouvernements successifs de ces dix dernières années n'aient pas su (ou voulu?) tirer profit de la « falaise des brevets » pour amortir une partie des déficits de l'assurance maladie.

- Un autre axe de réflexion concerne la construction de solutions intelligentes de

1. L'Objectif national des dépenses d'assurance maladie (Ondam) est le montant prévisionnel établi annuellement pour les dépenses de l'assurance maladie en France. Il est voté par le Parlement dans le cadre du projet de loi de financement de la Sécurité sociale.

financement de l'innovation. On reproche parfois aux politiques du médicament d'être opaques, alors qu'en réalité, elles sont complexes. À juste titre, car les innovations qui se présentent racontent des histoires différentes qui doivent répondre à des logiques de financement différenciées : peut-on avoir des mécanismes de financement identiques pour une innovation de rupture qui guérit une pathologie mortelle en quelques semaines, un médicament qui va prolonger significativement l'espérance de vie d'un patient atteint d'une pathologie mortelle sans en modifier l'issue à terme, ou encore un traitement qui améliore spectaculairement la qualité de vie d'un patient chronique? À cette question, nous répondons par la négative. Nous devons, avec les payeurs, imaginer des solutions de financement innovantes, telles que le paiement à la performance, encore balbutiant dans notre pays, la constitution de fonds de financement dédiés aux innovations de rupture, la mise en place de mécanismes de tarification différenciés selon les indications, ou encore l'optimisation des mécanismes de remises. Ce n'est qu'en différenciant les outils dont nous disposons que nous parviendrons à répondre aux grands défis que soulève l'innovation.

Le progrès thérapeutique qui se dessine est sans précédent. Il va confronter notre système de santé à un choc inédit, celui de la chronicisation de nombreuses maladies létales. L'innovation est une opportunité de transformer en profondeur notre système de distribution des soins : développement de la prévention et des prises en charge ambulatoires, construction de véritables parcours de soins associant médecine de ville et établissements de soins, adaptation des modes de prise en charge par les organismes de protection sociale.

L'innovation est un investissement qui doit permettre de dégager puis de restituer des gains d'efficience pour garantir la pérennité de notre système de santé. C'est l'incapacité de notre système de soins à utiliser le progrès thérapeutique dans ce but qui menace avant tout ce système. L'expérience le démontre amplement : nous n'avons pas su tirer profit, dans un passé récent, de l'arrivée des traitements du sida ou de la polyarthrite. Aujourd'hui, nous restons dans l'incapacité de tirer profit des traitements de l'hépatite C pour transformer l'organisation des soins et la prise en charge des patients. Et demain, comment comptons-nous gérer la prise en charge des cancers?



L'industrie du médicament est, pour un pays développé, une industrie stratégique qui a besoin, pour se développer, d'un écosystème favorable dans une compétition qui ne s'exerce plus seulement entre entreprises pharmaceutiques, mais aussi désormais entre États. Cet écosystème se construira autour de trois axes :

- il s'agit tout d'abord de retrouver des marges de croissance. La France est aujourd'hui contracyclique en Europe et s'installe inexorablement dans une dépendance stratégique au plan pharmaceutique;

- il s'agit ensuite d'en finir avec l'empilement de normes législatives, à l'opposé du besoin de visibilité et de prévisibilité dont a besoin notre secteur. Le Leem demande la mise en place d'une régulation pluriannuelle pour stabiliser durablement l'environnement financier et réglementaire de l'industrie du médicament;

- il y a enfin urgence à restaurer une efficacité administrative largement entamée – comme en témoignent les 410 jours de délais d'accès au marché, là où les textes européens en prévoient 180.

Confronté au défi de l'innovation, notre système ne fera pas l'économie de sa propre révolution. Face aux conservatismes, nous n'avons perdu que trop de temps! ❏

Bibliographie générale

1. Afipa. *14^e Baromètre AFIPA 2015 des produits du selfcare*. Afipa, 2015.
2. Afipa. *3^e Observatoire européen sur l'automédication en 2014*. Afipa, 2015.
3. Barbier G., Daudigny Y. *Rapport d'information fait au nom de la commission des affaires sociales sur la politique du médicament*. Paris, Sénat, 2016.
4. Belloni A., Morgan D., Paris V. *Pharmaceutical Expenditure And Policies: Past Trends And Future Challenges*. *OECD Health Working Papers*, 872016, mai 2016.
5. Beziz D., Colas S., Collin C., Dray-Spira R., Zureik M. Association Between Exposure to Benzodiazepines and related drugs and Survivorship of Total Hip Replacement in Arthritis: A population-based cohort study of 246940 patients. *PLoS One*, 2016, 11 : e0155783. doi : 10.1371/journal.pone.0155783.
6. Bouillon K., Bertrand M., Maura G., Blotière P.-O., Ricordeau P., Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematology*, 2015, 2 : e150-59.
7. Bras P.-L., Ricordeau P., Roussille B., Saintoyant V. *L'Information des médecins généralistes sur le médicament*. Paris, Igas, 2007.
8. CEPS. *Rapport d'activité 2015*. Novembre 2016. Disponible sur http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_2015.pdf
9. Cnamts. *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance Maladie pour 2017*. Rapport sur les charges et produits 2017, Cnamts, 2016.
10. Cnamts. *Rapport sur les charges et produits de l'Assurance Maladie pour 2016. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance Maladie pour 2016*. Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance Maladie au titre de 2016. Paris, Cnamts, 2015.
11. Colas S., Collin C., Piriou P., Zureik M. Association Between Total Hip Replacement Characteristics and 3-Year Prosthetic Survivorship: A Population-Based Study. *JAMA Surg.*, 2015, 150 : 979-88.
12. Collin J. On social plasticity: the transformative power of pharmaceuticals on health, nature and identity. *Sociology of Health & Illness*, 2016, 38 (1) : 73-89.
13. Collin J. et David P.-M. (Dir.). *Vers une pharmaceutisation de la société? Le Médicament comme objet social*, Montréal, Presses de l'université du Québec, 2016.
14. Comité économique des produits de santé. *Rapport d'activité 2014/2015*. CEPS, 2015.
15. Dahan M. *Pilotage opérationnel du Plan national d'action de promotion des médicaments génériques*. Rapport Igas 2014-127N et 2015-89. La Documentation Française, janvier 2016.
16. Darmon D., Belhassen M., Quien S., Langlois C., Staccini P., Letriliart L. Facteurs associés à la prescription médicamenteuse en médecine générale : une étude transversale multicentrique. *Santé publique*, 2015/3, vol. 27 : 353-62.
17. Dourgnon P., Guillaume S., Rochereau T. *Enquête sur la santé et la protection sociale 2010*. Paris Irdes, 2012.
18. Drees. *Les Dépenses de santé en 2015. Résultats des comptes de la santé. Edition 2016*. Paris, ministère chargé de la Santé, 2016.
19. Ferrier A., Chahwakilian P. *Évolution comparée des ventes de médicaments dans 7 pays européens (2000-2013)*. Paris, LIR, 2014.
20. Foisset E. *Étude de l'impact de la visite médicale sur la qualité des prescriptions des médecins généralistes bretons*. Brest, Faculté de médecine, 2012.
21. Fried T.R., O'Leary J., Towle V., Goldstein M.K., Trentalange M., Martin D.K. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2014 ; 62 : 2261-2272.

22. HAS. *Valeurs de référence pour l'évaluation économique en santé*. Décembre 2014. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2000880/fr/document-valeurs-de-reference-pour-l-evaluation-economique-en-sante
23. HCSP. *Pour une meilleure utilisation des bases de données nationales pour la santé publique et la recherche*. Rapport du HCSP, mars 2012.
24. Igas. Jeantet M., Lopez A. *Évaluation médico-économique en santé*. Rapport n° 2014-066R, décembre 2014.
25. Ishiguro C. et al. The MIHARI Project: establishing a new framework for pharmacoepidemiological drug safety assessments by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan, 2016 - *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Wiley Online Library. 2016. Consulté le 23 juin 2016. Disponible sur <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.4032>
26. Lang P.O., Boland B., Dalleur O. Prescribing inappropriate medication: the new STOPP/START criteria. *Revue medicale suisse* 2015; 11 : 2115-2123.
27. Laroche M.L., Bouthier F., Merle L., Charmes J.P. Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice. *Rev Med Interne* 2009; 30 : 592-601.
28. Le Cossec C. *La Polymédication au regard de différents indicateurs de sa mesure : impact sur la prévalence, les classes thérapeutiques concernées et les facteurs associés*. Rapport de l'Irdes n° 562, décembre 2015.
29. Leem-CEPS. Accord-cadre du 31 décembre 2015. Disponible sur http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_11_janvier_2016_compressed.pdf
30. Leem. *Bilan économique des entreprises du médicament*. Édition 2016. Leem, 2016.
31. Lemaitre M., Lastennet G., Syr D., Emmerich J., Zureik M. Impact of the 2013 French Pill Crisis on Women's Behaviour Regarding Contraception. *Drugs - Real World Outcomes*, 2015, 2 : 13-22.
32. Maura G., Blotière P.-O., Bouillon K., Billionnet C., Ricordeau P., Alla F., Zureik M. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation*, 2015, 132 : 1252-60.
33. Mousques J., Renaud T., Scemama O. Is a "practice style" hypothesis relevant for general practitioners? An analysis of antibiotics prescription for acute rhinopharyngitis. *Social Science & Medicine*, 2010, 70 : 1176-84.
34. Médicament et maîtrise médicalisée : une comparaison européenne de la Commission des comptes de la Sécurité sociale. *Industrie Pharmaceutique Hebdo* : Fiche. 2009 : 9 p.
35. Neumann A., Weill A., Ricordeau P., Fagot J.-P., Alla F., Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 2012, 55 (7) : 1953-62.
36. OMS. *Rapport sur la santé dans le monde. Changer le cours de l'histoire*. OMS, 2004.
37. Office of Health Economics. O'Neill P., Sussex J. *International Comparison of Medicines Usage: Quantitative Analysis*. Londres, OHE, 2014.
38. Pichetti S., Sermet C., Van Der Erf. La diffusion des nouveaux antidiabétiques : une comparaison internationale. *Questions d'économie de la santé*, 193, Irdes, 2013.
39. Pratt L.A. et al. *Antidepressant Use in Persons Aged 12 and Over: United States, 2005-2008*. NCHS (National Center for Health Statistics), Data Brief n° 76, 2011.
40. Raguideau F., Mezzarobba M., Zureik M., Weill A., Ricordeau P., Alla F. Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French women of childbearing potential exposed to acitretin. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2015, 24 : 526-33.
41. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. Novembre 2015. Disponible sur http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf
42. Robitaille C., Collin J. Prescription Psychostimulant Use Among Young Adults: A Narrative Review of Qualitative Studies. *Substance Use & Misuse*, 2016, 51 (3) : 357-369.
43. Rosenberg C.E. *Our Present Complaint : American Medicine, Then and Now*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 2007.
44. Scott I., Jayathissa S. Quality of drug prescribing in older patients: is there a problem and can we improve it? *Internal medicine journal* 2010; 40 : 7-18.
45. Tollen L. Physician organization in relation to quality and efficiency of care. A synthesis of recent literature. The Commonwealth Fund, 2008.
46. Tricotel A., Collin C., Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2015, 13 : 1576-80.
47. Tricotel A., Raguideau F., Collin C., Zureik M. Estimate of venous thromboembolism and related-deaths attributable to the use of combined oral contraceptives in France. *PLoS One*, 2014, 9 : e93792.
48. Weill A., Dalichampt M., Raguideau F., Ricordeau P., Alla F., Zureik M. Low-dose ethinylestradiol combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke and myocardial infarction: A cohort study on 5 million women in France. *BMJ*, 2016 : 353, i2002.
49. Woolcott J.C., Richardson K.J., Wiens M.O., Patel B., Marin J., Khan K.M., Marra C.A. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Archives of internal medicine* 2009; 169 : 1952-1960.