

Faux-semblants d'innovation, faux-semblants de régulation, mais réalité des dépenses collectives

## Politique industrielle ou santé publique : l'écart se creuse



● Avec des firmes qui font semblant d'innover, des autorités sanitaires qui font semblant de réguler, des agences du médicament qui font semblant d'être transparentes, le "petit" monde du médicament a donné l'impression de tourner en rond en 2003, loin des patients et de leurs réalités quotidiennes.

● Mais 2003 fut aussi l'année de l'émergence de la société civile lors des débats sur le cadre législatif européen du médicament. Et les premiers résultats sur l'obligation de transparence des agences donnent quelques espoirs.

Parmi les nouveautés présentées en 2003 dans la revue *Prescrire*, comme les années précédentes, une dizaine de nouvelles substances, ou de nouvelles indications thérapeutiques de substances déjà disponibles, apportent un progrès thérapeutique notable (a). Une vingtaine d'autres apportent des petits "plus" en termes d'efficacité clinique, ou de moindre risque, ou de meilleure praticité (lire les tableaux page 140).

La quasi totalité des 200 à 300 autres nouveautés (selon que l'on inclut ou non les compléments de gammes : nouvelles formes, nouveaux dosages ou nouvelles présentations) ont une balance bénéfices-risques similaire à celle de médicaments déjà existants. Leur dossier d'évaluation clinique ne renferme pas de preuve qu'elles apportent un avantage tangible pour les malades ; elles font alors double emploi.

Comme chaque année, quelques nouveautés, 7 en 2003, ont une balance bénéfices-risques défavorable, et on s'étonne de leur mise sur le marché. Elles

ne devraient ni être prescrites, ni être utilisées. Dans quelques cas enfin, 6 en 2003, les données cliniques disponibles au moment de la mise sur le marché, ne permettaient pas d'estimer l'apport de la nouveauté, et la Rédaction ne s'est pas prononcée, dans l'attente de données complémentaires.

### **Peu de nouvelles substances, beaucoup d'extensions d'indications et une foule de contorsions administratives**

Le bilan chiffré de l'année 2003 par catégories de nouveautés demande à être observé avec minutie car les catégories se chevauchent de plus en plus.

**Plusieurs indications d'emblée, mais d'intérêt très inégal.** Ainsi, une même nouvelle substance arrive parfois sur le marché avec simultanément plusieurs indications : cette année par exemple l'*étanercept* (Enbrel° - n° 238 -

p. 250-256) est apparu avec 4 indications différentes sur son RCP (et d'autres sont annoncées) ; le *voriconazole* (Vfend° - n° 243 - p. 654-658) avec 3 indications ; la *mémantine* (Ebixa° - n° 241 - p. 485-488) avec 2 indications ; et dans tous les cas, l'apport thérapeutique est différent selon l'indication, allant du progrès notable (cotation "Intéressant" de la revue *Prescrire*) à l'absence totale de progrès thérapeutique démontré (cotation "N'apporte rien de nouveau"). En pareil cas, la Commission de la transparence aboutit à des cotations différentes de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) selon les indications, puisqu'elle examine chaque indication séparément, conformément à l'article R.163-18 du Code de la Sécurité sociale. Il est alors très fréquent que seule l'ASMR la plus glorieuse soit promue par les firmes, mais aussi, c'est plus ►►

a- Le lecteur intéressé peut retrouver les précédents bilans dans le numéro de février 2003 (pour 2002) ou les numéros de janvier (pour les années précédentes).

### Les types de nouveautés présentées dans la revue Prescrire depuis 10 ans

		1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nouveaux noms de médicaments vendus en officine (dont copies)	présentés aux médecins généralistes et/ou spécialistes	36	61	93 (50)	119 (b)	171 (d)	157 (f)	196 (i)	109 (j)	167 (149)	135 (i)(q)
	"ciblés" pharmaciens ou grand public	28	20	19 (8)	14 (11)	27 (21)	12 (11)	13 (12)	26 (k)	15 (m)	11 (11)
Nouveaux noms de médicaments vendus seulement à l'hôpital (dont copies)		19	17	19 (9)	21 (6)	28 (15)	25 (11)	21 (8)	31 (21)	29 (5)	19 (5)
Nouvelles formes, présentations ou nouveaux dosages de médicaments déjà commercialisés (dont copies)		30	44	68	89	82	128 (58)	133 (87)	111 (l)	84 (n)	98 (86)
Modifications du libellé du RCP (dont nouvelles indications)		29 (a)	12	45	36 (c)	34 (e)	33	60	37	32	37 (22) (r)
Changements divers		50	50	31	42	36	70	69	37	23	31
Changements de nom		23	20	30	12	30	33	22	13	32 (o)	11
Changements de composition		17	19	14	39	57	83	10	8	12	5
Arrêts de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance		1	4	7	11	4	9	3	14	3	5 (s)
Arrêts de commercialisation pour autres raisons		160	158	118	161	187	332 (g)	193	216	243	206
Réanalyses "avec plus de recul"		6	5	5	3	12	12	3	7	5	2
A.T.U. (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte				3	4	4	0 (h)	1	4	1 (p)	1
Hors A.M.M.				0	1	3	0	0	1	0	0
Nombre total de dossiers étudiés		399	410	452	552	675	894	724	614	646	561

a- Dont 2 restrictions d'indications et 5 spécialités correspondant à de la somatropine.

b- Dont 4 spécialités en co-commercialisation.

c- Dont 10 en co-commercialisation, 3 à base de somatropine et 5 calcitonines.

d- Dont 10 en co-commercialisation.

e- Dont 14 en co-commercialisation.

f- Dont 4 spécialités en co-commercialisation.

g- Augmentation liée en partie à la mise en place d'un meilleur système de repérage par la revue Prescrire (lire n° 202, page 59).

h- Un des 128 compléments de gamme de 1999 était sous ATU.

i- Dont 8 spécialités en co-commercialisation.

j- Dont 8 spécialités en co-commercialisation et 1 réapparition.

k- Dont 8 réapparitions et 7 spécialités homéopathiques.

l- Dont 2 en co-commercialisation.

m- Dont 5 spécialités homéopathiques et 8 réapparitions.

n- Dont 6 spécialités en co-commercialisation.

o- Dont 13 de la seule firme Irex.

p- Une autre ATU (pour Actiq<sup>®</sup>) est devenue AMM en cours d'année.

q- Dont 2 spécialités sous 7 indications différentes (et complètes pour 7).

r- Dont 2 nouvelles indications pour la même spécialité.

s- Sans compter les antibiotiques pour la voie nasale, retirés du marché par précaution.

### La cotation des nouveaux médicaments dans la revue Prescrire depuis 15 ans

	Nombre de nouvelles spécialités ou indications (a)														
	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Bravo	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Intéressant	1	2	7(b)	1	1	1	3	16 (h)	3 (j)	2	1	4 (s)	2	4	4
Apporte quelque chose	11	10	9 (c)	15	8	12 (f)	15	8	12	17 (n)	17	9	11	9	5
Éventuellement utile	19	12	20	44 (d)	15	27	15	25 (i)	38 (k)	23 (o)	20	24 (j)	17 (u)	18	23
N'apporte rien de nouveau (dont copies)	36	38	51	69	61 (e)	65 (g)	52	85 (67)	125 (l)	193 (p)	165 (r)	219 (t)	157 (v)	196 (w)	133 (t)
Pas d'accord	7	1	3	8	2	6	1	3	0 (m)	4 (q)	3	2	9	6 (x)	7 (j)
La Rédaction ne peut se prononcer	8	4	4	7	4	10	5	16	6	4	9	5	7	0	6 (w)
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>67</b>	<b>94</b>	<b>144</b>	<b>91</b>	<b>121</b>	<b>91</b>	<b>154</b>	<b>184</b>	<b>243</b>	<b>215</b>	<b>263</b>	<b>203</b>	<b>233</b>	<b>178</b>

a- Pour des raisons de place, ce tableau reprend les résultats de seulement 15 ans d'analyse. Les lecteurs intéressés par les résultats des années précédentes (1981 à 1988) peuvent les retrouver dans le n° 213 de la revue, page 59.

Il ne comprend que les nouvelles spécialités ou indications présentées à la fois aux médecins et aux pharmaciens par les firmes pharmaceutiques en ville ou à l'hôpital, et qui ont fait l'objet d'une cotation Prescrire. Il ne comprend ni les spécialités de conseil officinal ou d'automédication, ni les compléments de gamme (nouveaux dosages, nouvelles formes ou présentations).

b- Dont 3 spécialités à base de somatropine et 3 diphosphonates.

c- Dont 7 insulines en cartouches.

d- Dont 12 insulines en cartouches.

e- Dont 3 insulines en cartouches.

f- Dont 5 spécialités à base de somatropine.

g- Dont 3 insulines en cartouches.

h- Dont 8 spécialités pour la même indication thérapeutique : éradication d'*Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale.

i- Dont 7 insulines en stylos jetables.

j- Dont 2 en co-commercialisation.

k- Dont 4 en co-commercialisation et 2 à base de somatropine.

l- Dont 8 spécialités en co-commercialisation et 5 calcitonines.

m- 4 cotations "Pas d'accord" de 1997 ont concerné des compléments de gamme et ne figurent donc pas dans ce tableau.

n- Dont 6 en co-commercialisation et 1 spécialité sous ATU.

o- Dont 4 en co-commercialisation, 1 spécialité sous ATU et 1 utilisation hors AMM.

p- Dont 14 en co-commercialisation, 1 utilisation hors AMM et 1 co-commercialisation avortée.

q- Dont 1 utilisation hors AMM.

r- Dont 4 en co-commercialisation.

s- Dont 3 spécialités réexaminées avec plus de recul.

t- Dont 6 en co-commercialisation.

u- Dont 3 spécialités sous ATU, 2 examinées avec plus de recul et 1 hors AMM.

v- Dont 6 en co-commercialisation, 5 associations, 5 réapparitions, 7 spécialités homéopathiques, 5 examinées avec plus de recul.

w- Dont 2 examinées avec plus de recul.

x- Dont 1 examinée avec plus de recul.

► regrettable, par des médias, par des institutions dites sérieuses, voire par le ministre de la Santé, comme si cette ASMR valait pour la substance sous toutes ses indications (n° 245 - p. 827).

**À l'inverse, indications en chapelet, pour rester dans l'actualité.** Autre cas de figure, celui d'une nouvelle substance qui arrive avec une indication, puis dont le RCP s'étoffe, dans les mois qui suivent, avec de nouvelles indications (cas de l'*imatinib* (Glivec° - n° 239 - p. 335, n° 243 - p. 645-648)).

Parfois des indications nouvelles continuent à apparaître au fil des années. Ce fut le cas, en 2003, pour une vingtaine de substances (citées ici dans l'ordre chronologique de présentation dans la revue, et sans prendre en compte celles qui ont été présentées comme simple changement de libellé) : *rofécocixib* (Vioxx° - n° 235 - p. 11-13), *létrozole* (Fémara° - n° 235 - p. 14), *lamotrigine* (Lamictal° - n° 236 - p. 89-92), *céfotiam* (Taketiam° - Texodil° - n° 236 - p. 96), *paroxétine* (Derogat° - n° 237 - p. 167-170, puis n° 239 - p. 328-331), *rituximab* (Mabthera° - n° 237 - p. 176-178), *capécitabine* (Xeloda° - n° 237 - p. 179), *acide zolédronique* (Zometa° - n° 239 - p. 332-334), *folitropine bêta* (Puregon° - n° 240 - p. 409-410), *somatropine* (Genotonorm° - n° 240 - p. 413), *thalidomide* (Thalidomide Laphal° - n° 240 - p. 414-417), *fer intraveineux* (Venofer° - n° 241 - p. 497), *vertéporfine* (Visudyne° - n° 243 - p. 649-652), *daclizumab* (Zenapax° - n° 243 - p. 660), *valaciclovir* (Zelitrex°) et *aciclovir* (Zovirax°) (n° 244 - p. 736), *doxorubicine* liposomale pégylée (Caelyx° - n° 244 - p. 737), *olanzapine* (Zyprexa° - n° 244 - p. 729-732), *interféron bêta-1a* (Avonex° - n° 245 - p. 814).

Dans 8 de ces cas, la nouvelle indication a dû être cotée "N'apporte rien de nouveau", dans 2 cas "La Rédaction ne peut se prononcer", et dans 9 cas "Éventuellement utile". Mais dans tous les cas, ces spécialités ont un prix élevé : de 39,79 € la boîte de 28 comprimés de Vioxx° 25 mg à 1 007,28 € la boîte de 4 flacons d'Avonex° pour ne citer que le premier et le dernier de la liste ci-dessus.

Il reste que, par ce procédé, la spécialité est souvent promue comme une nouveauté.

**Co-commercialisation et autres procédés de démultiplication.** Les co-commercialisations compliquent le décompte des nouveautés et multiplient les noms de marque : deux noms de spécialités apparaissent sur le marché en

## Nouveaux médicaments à AMM européenne centralisée présentés en 2003 dans la revue Prescrire (a)



Plusieurs médicaments se retrouvent dans ce tableau à différents niveaux de cotation. Leur AMM mentionne plusieurs indications, mais leur intérêt thérapeutique démontré diffère de l'une à l'autre. Les notes précisent dans quelle indication la cotation est donnée.

Cotation (b)	Nombre de spécialités ou indications	DCI et noms de marque
Bravo	0	–
Intéressant	3	acide carglumique (Carbaglu°), imatinib (Glivec°) (c), voriconazole (Vfend°) (d)
Apporte quelque chose	2	étanercept (Enbrel°) (e), imatinib (Glivec°) (f)
Éventuellement utile	15	acide zolédronique (Zometa°) (g), adéfovir (Hepsera°), choriogonadotropine alfa (Ovitrelle°), doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx°) (h), étanercept (Enbrel°) (i), follitropine bêta (Puregon°) (j), interférons alfa pégylés (Pegasis°, ViraferonPeg°), mémantine (Ebixa°) (k), rituximab (Mabthera°) (l), tadalafil (Cialis°), toxine botulique type B (Neurobloc°), travoprost (Travatan°), vaccin hexavalent (InfanrixHexa°), voriconazole (Vfend°) (m)
N'apporte rien de nouveau	15	alitrétinoïne (Panretin°), anakinra (Kineret°), capécitabine (Xeloda°) (n), daclizumab (Zenapax°) (o), doxorubicine liposomale (Myocet°), ertapénem (Invanz°), étanercept (Enbrel°) (p), interféron alfacon-1 (Infergen°), lutropine alfa (Luveris°), mémantine (Ebixa°) (q), olanzapine (Zyprexa°) (r), rasburicase (Fasturtec°), vaccin hexavalent (Hexavac°), vardénafil (Levitra°), vertéporfine (Visudyne°) (s)
Pas d'accord	2	bexarotène (Targretin°), tacrolimus topique (Protopic°)
La Rédaction ne peut se prononcer	5	agalsidase (Fabrazyme°, Replagal°) (t), drotécogine alfa (Xigris°), interféron bêta-1a (Avonex°) (u), voriconazole (Vfend°) (v)
Total	42	

- a- Les nombres de ce tableau ne tiennent pas compte de la procédure par reconnaissance mutuelle.
- b- Sur la signification précise de l'échelle de cotation de la revue Prescrire, lire dans ce numéro page 88.
- c- Dans la leucémie myéloïde chronique en première ligne.
- d- Dans les infections graves à *Scedosporium*.
- e- Dans l'arthrite chronique juvénile.
- f- Dans les tumeurs stromales digestives.
- g- Dans les complications des métastases osseuses.
- h- Dans le cancer du sein.
- i- Dans la polyarthrite rhumatoïde en 2<sup>e</sup> ligne, dans le rhumatisme psoriasique, et dans la spondylarthrite ankylosante (cette dernière indication ne figurant pas alors sur le RCP).
- j- Dans la stérilité masculine.
- k- Dans les formes modérées de la maladie d'Alzheimer.

- l- Dans les lymphomes non hodgkiniens agressifs.
- m- Dans les infections graves à *Candida* et à *Fusarium*.
- n- Dans le cancer du sein.
- o- Dans la transplantation rénale chez l'enfant.
- p- Dans la polyarthrite rhumatoïde en première ligne.
- q- Dans les formes sévères de la maladie d'Alzheimer.
- r- Dans les épisodes maniaques.
- s- Dans certains cas particuliers de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.
- t- Avec plus de recul, les conclusions positives du rapport d'évaluation de l'agence européenne sont remises en cause (lire n° 241 pages 498-499 et texte complet sur le Site internet Prescrire www.prescrire.org).
- u- Dans la suspicion de sclérose en plaques débutante.
- v- Dans les aspergillozes invasives.

même temps pour la même substance ; citons par exemple Ixprim° et Zaldiar° pour l'association antalgique *paracétamol + tramadol* (n° 241 - p. 489-491) ou *Avadène°* et *Successia°* pour l'association *estradiol + gestodène* (n° 242 - p. 572-574).

Autre phénomène : la même substance apparaît sous différents noms, selon qu'elle est destinée au marché de la prescription ou du conseil pharmaceutique, voire de l'automédication. Ainsi le *lopéramide*, déjà disponible sous de multiples noms de marques, est apparu sous une nouvelle forme lyophilisats oraux avec deux noms : *Imossellingual°* pour le conseil en pharmacie ;

*Lopéramide* - Lyoc° pour la prescription (n° 245 - p. 824) (b). ►►

.....  
**b-** Il arrive aussi que des noms différents apparaissent pour une même substance, lorsqu'elle est destinée à différentes indications ou à différentes voies d'administration. Dans certains cas, la différenciation des spécialités peut être bienvenue : ainsi le *métoprolol* présenté en 2003 sous le nom de *Selozok° LP* pour traiter l'insuffisance cardiaque (n° 245 - p. 810-813) ne doit pas être confondu avec le même bêtabloquant sous le nom de *Lopressor°* ou *Seloken°*, et sous une forme galénique différente, indiqué dans l'hypertension artérielle. Dans d'autres cas la différenciation risque peut-être de faire oublier les risques communs aux deux spécialités : par exemple quand le *tacrolimus* s'appelle *Protopic°* pour l'eczéma atopique (n° 245 - p. 805-809) et *Prograf°* pour la prévention du rejet de greffe.

### Prix et remboursement des médicaments : la course aux prix délirants

Sur le marché français, le niveau des prix accordés et les délais d'obtention du taux de remboursement sont très divers selon les spécialités. L'attention des "décideurs" semble se porter plus vers les nouveautés largement promues que vers les autres médicaments. Le bilan de l'année 2003 met en valeur la force du lobbying des firmes les plus puissantes.

**Les parents pauvres : acide folique 0,4 mg, sels de réhydratation orale.** Il a fallu attendre un arrêté du 5 mai 2003 pour que soit remboursable la spécialité Acide folique CCD° 0,4 mg, pourtant seul médicament adapté à la prévention primaire du spina bifida (n° 241 - p. 501). L'intérêt de cette substance, à ce dosage, est démontré depuis 1995 (n° 220 - p. 600-611), et la Commission de la transparence avait rendu en décembre 2002 un avis favorable avec ASMR de niveau I compte tenu de « l'intérêt en termes de santé publique, de la gravité de la maladie, de l'absence d'alternative thérapeutique ». Le prix accordé à Acide folique CCD° 0,4 mg (puis à Spéciafoldine° 0,4 mg, lire dans ce numéro page 107), 3,48 € les 30 comprimés, soit généralement moins de 15 € par grossesse, ne paraît pourtant pas trop lourd à supporter.

Pire encore, il a fallu plus de vingt ans pour prendre en considération en France les sels de réhydratation orale, essentiels pour la prise en charge de la diarrhée aiguë du nourrisson ; puis quelques années encore pour mettre au point un remboursement de ces produits, qui curieusement n'ont pas le statut de médicament (n° 242 - p. 580). Bravo à ceux qui sont parvenus à signer les arrêtés nécessaires, mais on reste sidéré par tant de lenteur. Les 6,20 € la boîte de 10 sachets remboursable à 65 % ne semblent pourtant pas trop onéreux.

À propos de lenteur, notons aussi qu'un délai d'un an et deux arrêtés successifs ont été nécessaires pour confirmer le remboursement de l'ivermectine (Stromectol°) dans la gale (n° 242 - p. 584).

**Les éternels "yoyos" : les "vaso(in)-actifs".** Pendant ce temps, les firmes qui commercialisent en France des "vasodilatateurs" (a) continuent à s'adonner à leur petit jeu politico-juridique favori. Par d'habiles et multiples recours au Conseil d'État, elles sont parvenues cette année, pour la x<sup>e</sup> fois, à faire remonter le taux de remboursement de leurs

spécialités de 35 % à 65 % (n° 242 - p. 581). Les conséquences financières de ce "yoyo", qui se pratique depuis plus de 15 ans, sont pourtant bien plus lourdes à supporter que le remboursement des sels de réhydratation orale et de l'acide folique. Même si les prix des vasodilatateurs sont loin de ceux des nouveautés récentes, ils sont élevés, et, comme le montre le nombre de copies sur le marché, les quantités prescrites sont encore notables, malgré un intérêt thérapeutique non démontré.

**Les prix qui montent, même pour les me too.** Si on examine le prix des médicaments remboursables apparus le plus récemment sur le marché, on est frappé par son niveau général de plus en plus élevé, souvent sans rapport avec l'amélioration du service rendu au malade.

Ainsi lors de l'inscription du rofécoxib (Vioxx°) sur la liste des médicaments remboursables, il avait été prévu au *Journal Officiel* du 3 juillet 2001 que son prix baisserait le 3 janvier 2003. Un avis, publié le 3 janvier 2003, a tout simplement annoncé l'annulation de cette baisse, et Vioxx° est resté remboursable au prix de 39,80 € les 28 comprimés à 25 mg, tandis qu'une extension d'indication dans le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde était accordée à la firme MSD-Chibret pour cette spécialité, dont les ventes avaient considérablement augmenté en 2002 (n° 235 - p. 11-13, n° 236 - p. 110 et n° 246 - p. 66-68). Pourtant, les preuves d'un progrès thérapeutique n'ont pas été réunies, y compris dans la nouvelle indication.

En rhumatologie, l'anakinra (Kineret°) est remboursable au prix de 249,97 € la boîte de 7 seringues, pour une semaine de traitement (n° 242 - p. 577), et son concurrent l'étanercept (Enbrel°), dont l'efficacité est certes mieux démontrée mais seulement dans certaines indications, est remboursable au prix de 603,04 € la boîte de 4 flacons, pour deux semaines de traitement (n° 238 - p. 250-256 et n° 244 - p. 740-741).

La mémantine (Ebixa°), aussi faiblement efficace que ses concurrents dans le traitement des formes modérées de la maladie d'Alzheimer, est remboursable au prix de 98,58 € les 56 comprimés y compris dans cette indication (n° 243 - p. 661).

La vertéporfine (Visudyne°) continue à être remboursable au prix de 1 427,00 € le flacon pour ses deux premières indications, alors

que ses indications ophtalmologiques continuent à s'élargir sur le RCP, et qu'en pratique son intérêt global s'avère limité (n° 243 - p. 649-652).

Dans le traitement de la sclérose en plaques, le prix du *glatiramère* (Copaxone°) a été fixé à 967,45 € la boîte de 28 flacons alors que ce médicament n'apporte pas de progrès thérapeutique tangible (n° 244 - p. 725-728).

Pour le traitement par voie orale des rétinopathies à cytomégalovirus, le valganciclovir (Rovacyte°) est remboursable au prix de 1 710,95 € la boîte de 60 comprimés.

Dans le domaine de la fertilité, le prix des médicaments fabriqués par biotechniques reste aussi très élevé, et la panoplie s'élargit toujours (n° 236 - p. 97, n° 240 - p. 409-410 et n° 244 - p. 735).

Quand les décideurs s'intéresseront-ils réellement à la valeur thérapeutique ajoutée pour fixer le prix du médicament ?

**La voie royale hospitalière.** Mais il y a pire à l'hôpital. En 2003, plus souvent encore qu'en 2002, on a vu arriver des médicaments par le circuit hospitalier avec une facilité déconcertante. Le passage du statut de médicament en expérimentation, à celui de médicament sous ATU nominative, puis de médicament avec AMM, a souvent lieu avant que l'intérêt thérapeutique réel du médicament soit cerné, et en l'absence de travail transparent de pharmacovigilance. L'agrément aux collectivités est accordé très tôt, souvent au titre de l'ATU de cohorte, et parfois même au titre de l'ATU nominative (b), et il se prolonge en l'attente de l'agrément au titre de l'AMM. Ainsi, la prise en charge est assurée, quels que soient les prix hospitaliers, pourtant très élevés et jamais justifiés en toute clarté.

Quelques exemples de prix catalogue hors taxes pour cette année suffisent à illustrer l'ampleur du problème : 950,00 € le flacon de *drotrécogine alfa* (Xigris° 20 mg) ; 1 494,00 € la boîte de 2 flacons de *doxorubicine liposomale* (Myocet°) ; 1 470,93 € le flacon de *rituximab* (Mabthera°) dont les indications se sont élargies (n° 237 - p. 176-178) ; 1 326,30 € le tube de gel d'*alitrétinoïne* (Panretin°).

**Les faux-semblants des autorités sanitaires françaises.** Les déremboursements intervenus en 2003 sont-ils de nature à compenser le remboursement des nouvelles spécialités toujours plus coûteuses ? On peut en douter. En 2003, la revue *Prescrire* a recen-



sé un total de 105 spécialités déremboursées, une fois éliminées toutes les erreurs contenues dans les listes publiées. Il s'agit le plus souvent de médicaments d'intérêt thérapeutique mal étayé et leur déremboursement paraît cohérent. Mais le prix de ces médicaments est peu élevé, et une partie de ces spécialités ne se vendaient plus beaucoup.

La baisse du taux de remboursement de 530 spécialités, intervenue aussi en 2003, est également apparue plutôt cohérente, la plupart de ces médicaments n'étaient pas indispensables (n° 240 - p.424-428) (c). Mais cette mesure n'a touché ni les vasodilatateurs, de nouveau remboursables à 65 %, ni d'autres groupes largement vendus en France comme, par exemple, les veinotoniques.

Pour l'observateur extérieur, tout se passe comme si la Commission de la transparence travaillait (ses avis sont accessibles au public), comme si le Comité économique négociait, mais comme si cela n'avait que peu d'effet sur les prix très élevés obtenus par les firmes.

©La revue Prescrire

a- Il s'agit des spécialités suivantes : Cervoxan° (vinburtine-Pharmafarm), Duxil° (almitrine + raubasine-Ardix), Fonzylane° (buflo-médil-Lafon), Geram° Gé (piracétam-Vedim), Gevatran° (naftidrofuryl-Merck Lipha Santé), Ginkogink° (Ginkgo biloba-Beaufour Ipsen), Nootropyl° (piracétam-UCB Pharma), Olmifon° (adrafinil-Lafon), Praxilène° (naftidrofuryl-Merck Lipha Santé), Tanakan° (Ginkgo biloba-Beaufour Ipsen), Tramisal° (Ginkgo biloba-Beaufour Ipsen) et Trivastal° (piribédil-Euthérapie).

b- La circulaire DSS-IC/CGS/DH/96 du 21 novembre 1996 stipule pourtant que l'agrément vaut pour l'ATU, sous-entendant "de cohorte". Le document de la Direction du service médical de l'Assurance maladie intitulé "Références juridiques - Secteur de la pharmacie - Octobre 2003" interprète bien la circulaire comme concernant les ATU "de cohorte".

c- Sur la baisse du taux de remboursement des spécialités homéopathiques, intervenue en décembre 2003, mais que nous avons analysée début 2004, lire dans ce numéro page 103.

### ► Ne pas confondre variation d'AMM et avancée thérapeutique.

Faute de nouvelles substances constituant des progrès thérapeutiques tangibles, les firmes pharmaceutiques multiplient les nouveautés en étirant les indications, en créant sans relâche des compléments de gamme. Sur le plan administratif, chacune de ces nouveautés correspond à une "variation" du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM), voire à une nouvelle AMM. Il est donc simple d'additionner des variations et des AMM pour obtenir des chiffres impressionnants, reflet d'une activité intense des services réglementaires des firmes et des agences, mais pas d'une innovation foisonnante.

Mieux vaut retenir les véritables progrès thérapeutiques de l'année : ceux qui sont présentés dans le bilan thérapeutique de chaque numéro de janvier de la revue Prescrire (n° 246 - p. 29-64) et que l'on retrouve, pour les plus notables, dans le Palmarès 2003 des spécialités (lire dans ce numéro p. 84-87). Pour le reste, nous présentons ci-dessous les grandes tendances du marché pour permettre au lecteur de prendre du recul devant le tintamarre médiatique et les annonces chiffrées peu explicites.

### Copies et anticopies : la bataille pour l'exclusivité commerciale

La quantité de copies qui arrive sur le marché dépend des opportunités décelées par les firmes qui commercialisent des copies : médicaments qui ne sont plus protégés et deviennent copiables ; parts de marché occupées par ces médicaments qui laissent espérer des chiffres de vente élevés et une rentabilité intéressante ; etc.

En 2003, le nombre de copies présentées dans la revue Prescrire a été de 110, contre 161 en 2002, mais les compléments de gamme de copies ont été plus nombreux : 86 en 2003 contre 59 en 2002, ce qui globalement reflète une certaine constance.

### Tout est copié, le meilleur et le pire, dès lors que tout est prescrit...

Parmi les substances nouvellement copiées en 2003, on note l'aciclovir pour la voie dermique (n° 238 - p. 263-264), la cyprotérone associée à l'éthinylestradiol (n° 238 - p. 264), la paroxétine (n° 242 - p. 586-587). Parmi les substances toujours fréquemment copiées, certaines ont une balance bénéfices-risques favorable : par exemple, l'ibuprofène. Le risque peut être alors, si chacun ne parle pas en DCI, la prise par un même patient de plusieurs spécialités en contenant : ainsi plus de 25 noms de marque, sous de multiples présentations, correspondent actuellement, en France, à de l'ibuprofène non associé pour la voie orale. Mais on constate que des substances qui ont plus d'inconvénients que d'intérêt thérapeutique sont aussi largement copiées : par exemple chaque générique ou presque commercialise du thio-colchicoside.

Au total, 31 % seulement des copies présentées, en 2003, dans la revue contiennent une substance cotée ++ (c'est-à-dire "d'utilité bien démontrée") (à propos de cette cotation, lire dans ce numéro page 88). 15 % des copies contiennent une substance sans intérêt autre que placebothérapeutique, et 10 % une substance qu'il vaudrait mieux ne pas utiliser : éthinylestradiol + cyprotérone, fénofibrate, thiocolchicoside.

Si de telles substances intéressent autant les génériqueurs, c'est qu'elles sont largement prescrites, et le plus souvent remboursables. Est-ce le reflet d'une pro- ►►

### 23 ans de cotation des nouveaux médicaments par la revue Prescrire (a)

Cotation (b)	Nombre de spécialités	%
Bravo	7	0,24
Intéressant	77	2,68
Apporte quelque chose	217	7,56
Éventuellement utile	455	15,85
N'apporte rien de nouveau	1 913	66,63
Pas d'accord	80	2,79
La Rédaction ne peut se prononcer	122	4,25
<b>Total</b>	<b>2 871 (c)</b>	<b>100</b>

a- De 1981 à 2003 inclus.

b- Sur la signification précise des différents degrés de l'échelle de cotation de la revue Prescrire, se reporter dans ce numéro à la page 88.

c- Ce nombre correspond aux nouvelles spécialités (ou indications thérapeutiques) présentées par les firmes pharmaceutiques aux méde-

cins, en ville et à l'hôpital, et qui ont fait l'objet d'une cotation Prescrire. Il ne comprend ni les spécialités de conseil officinal ou d'auto-médication, ni les compléments de gamme (nouveaux dosages, nouvelles formes ou présentations).

► motion intense, d'une formation des prescripteurs encore trop dépendante des firmes, de la faiblesse des agences de régulation qui autorisent ces médicaments, ou d'un peu tout à la fois ?

**Les faux-semblants des autorités sanitaires autour des génériques.** Comme beaucoup d'autres pays, la France a officiellement une "politique du médicament générique" censée contribuer à la diminution des dépenses de santé. En pratique, il a fallu longtemps pour que le droit de substitution pour les pharmaciens, puis la prescription en DCI (que rien n'interdisait auparavant) soient reconnus en France (n° 225 - p. 112-113 et n° 234 - p. 818-819).

En 2003, la légère amélioration du Répertoire des groupes génériques (création possible de groupes génériques même en l'absence de princeps) (n° 237 - p. 183) a été contrebalancée par la création d'un tarif forfaitaire de référence (TFR) (n° 243 - p. 661), qui a permis in fine à de nombreuses firmes de relancer la promotion de leurs médicaments "princeps". Par ailleurs, par dérogation au principe des groupes génériques sans "princeps", le *paracétamol* n'a toujours pas été inscrit au Répertoire. La raison invoquée pour cette dérogation a été la baisse de prix des spécialités Doliprane® et Efferalgan®, que leurs firmes ont relancées à cette occasion.

Si on ajoute à ces mesures l'absence totale d'incitation concrète à la prescription en DCI, il devient clair que la politique française du générique relève du faux-semblant.

On le perçoit mieux encore en examinant les positions prises, au sein de l'Europe, par les représentants français (comme ceux d'autres pays hébergeant des firmes pharmaceutiques influentes). Lors de la longue mise au point de la nouvelle Directive européenne sur le médicament, tout a été fait pour favoriser l'exclusivité commerciale des spécialités "princeps", et notamment : allongement de la durée de "protection des données cliniques" (n° 243 - p. 666) et création du concept sans fondement scientifique de "biogénériques" (n° 244 - p. 742).

**Trucs et astuces pour garder sa part demarché.** De leur côté, les firmes qui commercialisent des médicaments "princeps" continuent à mettre sur le marché des "médicaments successeurs" pour parer à l'arrivée prochaine, ou déjà effective, de copies : des énantiomères telles la *lévocétirizine* (Xyzall® n° 240 - p. 411-412), des formes pharmaceutiques différentes telle la *sélégiline* sublinguale (Otrasele® - n° 237 - p. 175), des me too commercialisés non pas par des firmes concurrentes, mais par la même firme : par exemple, l'*ertapénem* (Invanzo® - n° 243 -

p. 659) de la firme MSD-Chibret, qui vend déjà l'*imipénem* (Tienam®) dans des indications très voisines. On note aussi de multiples compléments de gamme, dont beaucoup de dosages forts surgissant au moment où le dosage habituel commence à être copié : par exemple, *bétahistine* à 24 mg (Betaserce® - n° 236 - p. 106) ou *trimébutine* à 200 mg (Débridat® - n° 238 - p. 261).

### Pharmacovigilance : pas de mesure énergique qui irait à contre-courant du marché

Comme en 2002, une série de mesures administratives ont été prises pour limiter les risques liés à certains médicaments, surtout des médicaments anciens et quelques médicaments à base de plantes. Mais des mesures bienvenues prises antérieurement pour raisons de pharmacovigilance ont été allégées en 2003, voire supprimées.

**Des mesures utiles, qui ne concernent guère les poids lourds du marché.** Par ordre chronologique, nous avons signalé au cours de l'année :

- l'application du statut de médicament à prescription restreinte pour la *sibutramine* (Sibutrale®) à compter du 2 décembre 2002 (n° 235 - p. 19), et la mention sur le RCP de risques tels que dépression et idées suicidaires, en plus des effets indésirables cardiaques mieux connus (n° 235 - p. 26). Paradoxe : cette mesure a été l'occasion pour la firme d'une nouvelle campagne promotionnelle (n° 235 - p. III de couverture) ;
- l'interdiction (et non plus la simple suspension) de la mise sur le marché, la dispensation et l'utilisation en thérapeutique du kava, alias kawa-kawa ou *Piper methysticum* (n° 239 - p. 341) après 68 cas d'atteintes hépatiques (certains ayant entraîné la mort ou nécessité une transplantation hépatique) ;
- la suspension de l'autorisation de mise sur le marché d'Exolise®, à base d'extrait hydro-alcoolique fort de feuilles de thé vert (*Camellia sinensis*), proposé dans les régimes amaigrissants, également en raison d'atteintes hépatiques (n° 240 - p. 432) ;
- le retrait du marché de la *benzbromarone* (Désuric®), en raison d'hépatites cytolytiques, parfois fatales, signalées avec ce médicament depuis 1995 (n° 240 - p. 431) ;
- le retrait du marché des spécialités à base d'antibiotiques (*framycétine*, *néomycine*, *sulfasuccinamide*) administrées par voie nasale, en raison d'un intérêt thérapeutique non démontré et du risque de favoriser des infections résistantes après administration répétée (n° 242 - p. 583) ;

- la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de Pilosuryl®, employé à des fins amaigrissantes, après des cas de coma et d'insuffisance rénale impliquant un excipient du groupe des éthers de glycol, le *diéthylène glycol* (n° 242 - p. 590) ;

- quelques modifications de la notice et de l'étiquetage du sirop Nopron® à base de *niaprazine*, alors qu'il vaudrait mieux cesser d'utiliser cet antihistaminique H1 à risque dans l'insomnie de l'enfant (même au-dessus de 3 ans) (n° 243 - p. 662) ;

- la contre-indication du *nifuroxazide* (Panfurex® Gé et autres) en dessous de l'âge de 2 ans, après dix ans de petites mesures successives, plus ou moins restrictives. Il était clair depuis des décennies que cet antibactérien n'a pas d'activité clinique spécifique démontrée dans la diarrhée du nourrisson, et qu'il risque de détourner l'attention des parents de la réhydratation orale, qui reste la mesure essentielle (n° 243 - p. 663) ;

- l'obligation, pour limiter le risque d'usage détourné, de stocker la *kétamine* (Kétamine Panpharma®), dans des armoires ou des locaux fermés à clef et ne contenant rien d'autre que des stupéfiants, sans néanmoins inscrire cette substance sur la liste des stupéfiants (n° 244 - p. 741) ;

- l'interdiction des préparations magistrales, officinales et hospitalières, de gélules de *doxycycline* en raison du risque d'ulcérations œsophagiennes lié à la *doxycycline* et que la forme gélules pourrait accroître encore (n° 245 - p. 822). La prise des formes comprimés doit néanmoins toujours s'accompagner d'un grand verre d'eau ;

- l'interdiction des préparations magistrales, officinales et hospitalières, employées en "obésologie", contenant du *tiratricol* et de l'*éphédrine*, ou de l'*éphédra*, en raison d'effets indésirables parfois graves, en particulier cardiovasculaires (n° 246 - p. 15).

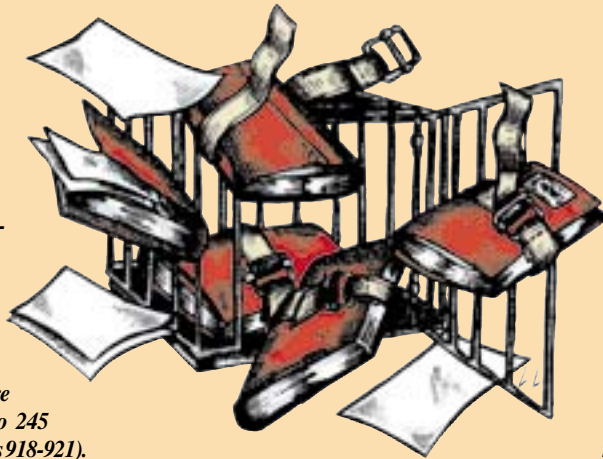
**Des retours en arrière.** Deux retours en arrière notables dans le domaine de la pharmacovigilance sont à signaler pour l'année 2003 :

- la possibilité pour 5 substances anorexigènes de revenir sur le marché (*amfépramone*, *clobenzorex*, *fenproporex*, *norpseudoéphédrine* et *phentermine*) après un arrêt du Tribunal européen de première instance (c), confirmé par la Cour européenne de justice (n° 236 - p. 103-104, n° 238 - p. 259-260 et n° 244 - p. 740). La procédure qui avait conduit au retrait des AMM des spécialités contenant ces substances était certes juridiquement contestable, mais en ►►

.....  
c- Un arrêt analogue du Tribunal européen de première instance a été rendu à propos de la *fenfluramine* et de la *dexfenfluramine*.



## Les agences du médicament vont devoir s'y faire : l'opacité, c'est fini !



La Rédaction de la revue *Prescrire* utilise quotidiennement les sites internet des agences du médicament. Ce travail, qui fait partie des tâches documentaires de base de l'équipe, permet aussi de présenter régulièrement au lecteur ces sites d'agence et leur évolution. Nous l'avons fait pour la dernière fois en décembre 2003, dans le supplément du numéro 245 consacré aux outils d'information (pages 918-921).

Les deux agences qui autorisent la mise sur le marché des médicaments commercialisés en France sont : l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), qui octroie les AMM nationales (dont les AMM par reconnaissance mutuelle d'une AMM octroyée dans un autre État de l'Union européenne), et l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), qui intervient dans le cadre de la procédure dite centralisée.

**Des moyens financiers importants.** Pour les soignants et les patients, l'année 2003 n'a pas fait apparaître de changement notable, dans le fonctionnement de ces deux agences. Selon leurs rapports annuels, elles sont pourtant toujours dotées de moyens substantiels : des budgets à peu près similaires, de l'ordre de 80 millions d'euros (dépendant aux deux tiers environ des redevances payées par les firmes pharmaceutiques), et des effectifs importants : 248 personnes à l'EMA fin 2002 (rapport 2003 non disponible au 14 janvier 2004), et 931 personnes à l'Afssaps à la même époque, sans tenir compte des experts extérieurs (a).

**Une masse de menus travaux administratifs.** En ce qui concerne le médicament, et toujours si l'on se réfère aux rapports annuels, l'activité de l'Afssaps et celle de l'EMA ont été intenses. Mais le gros du travail consiste, semble-t-il, à gérer les "variations", c'est-à-dire les modifications, nombreuses et diverses, des AMM déjà octroyées. Cette inflation administrative n'est pas le signe d'une plus grande innovation dans le domaine du médicament : plus les nouvelles substances prometteuses sont rares, plus les firmes tendent à élargir leurs indications, leurs gammes de présentations, leurs circuits de distribution, etc. (lire le bilan ci-contre).

**Mais une mission d'information jusqu'ici négligée.** L'encombrement des agences leur laisse apparemment peu de temps pour penser à leur mission de santé publique, et en particulier à l'information des patients et des soignants. Le constat est le même pour 2003 que pour les années précédentes, navrant en particulier pour l'Afssaps. Citons seulement quelques exemples :

– le répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'Afssaps ne contient qu'environ 1 000 résumés des caractéristiques (RCP) sur son site internet, alors qu'il y a de l'ordre de 8 000 spécialités sur le marché ; en pratique, on ne trouve qu'une fois sur dix le RCP que l'on cherche, et souvent il ne

s'agit pas encore de la dernière mise à jour. Quand le RCP manque, on n'a droit qu'à quelques lignes d'information, parfois obsolète ;

– aucun rapport d'évaluation n'est mis à disposition par l'Afssaps sur les nouveaux médicaments autorisés, alors que, selon l'article L.5311-1 du Code de la santé publique : « L'Agence rend publique une synthèse des dossiers d'autorisation de tout nouveau médicament (...) » ;

– les données de pharmacovigilance

recueillies par l'Afssaps et l'EMA restent invisibles, de même que les rapports d'enquêtes de pharmacovigilance, et, à quelques rares exceptions près, les données de pharmacovigilance qui ont conduit à des modifications de RCP ;

– le signalement par l'Afssaps des modifications de RCP pour raisons de pharmacovigilance n'est pas systématique ;

– les modifications résultant des mises à jour des documents rendus disponibles, par l'une ou l'autre agence, sont loin d'être toujours systématiquement rendues repérables par un moyen typographique simple.

**Un nouveau cadre législatif prometteur.** Plutôt que de redire quels sont les carences qui perdurent, mieux vaut se concentrer sur le futur de la transparence et de l'accès aux documents en Europe. Le combat mené par la revue *Prescrire*, au sein du Collectif Europe et Médicament, a permis d'introduire dans le nouveau Règlement et la nouvelle Directive sur le médicament des dispositions contraignant les agences (nationales et européenne) à rendre leurs décisions et leurs motivations plus visibles. Même si la Commission européenne et les ministres de la santé ont fait barrage à l'adoption de telles dispositions sur les points les plus sensibles, la pharmacovigilance notamment, on peut aujourd'hui espérer des améliorations.

Il faudra évidemment du temps et de l'énergie pour faire appliquer les textes. Il faut également compter avec le délai de transposition en droit français de la Directive. Mais le Règlement européen s'appliquera quant à lui d'emblée, dès sa publication, à l'agence européenne, qui aura alors six mois pour mettre en place l'accès à ses documents. L'EMA a perçu depuis longtemps qu'elle serait tôt ou tard conduite à plus de transparence, et elle a organisé en 2003 une consultation publique sur le sujet. Les contributions, diverses, dont celle de la revue *Prescrire*, sont en ligne sur le site de l'EMA (a). Si l'Agence française ne se mobilise pas efficacement, elle aussi, les membres français du Collectif Europe et Médicament seront là pour lui rappeler sa mission d'information.

©La revue *Prescrire*

a- Les adresses des sites internet des deux agences permettent d'accéder à ces informations : <http://afssaps.sante.fr> et <http://www.emea.eu.int/>

► toute cohérence scientifique et médicale, il ne serait pas raisonnable d'autoriser à nouveau ces anorexigènes amphétaminiques à risque cardiovasculaire ;

- la suppression du statut de médicament à prescription restreinte pour la *pioglitazone* et la *rosiglitazone* (n° 238 - p. 259 et n° 242 - p. 582), antidiabétiques oraux qui n'ont pas actuellement d'effet clinique démontré en termes de prévention des complications cliniques du diabète, mais ont des effets indésirables parfois graves (rétention hydrosodée, insuffisance cardiaque, etc.). Leur prescription initiale avait été réservée aux spécialistes en endocrinologie et maladies métaboliques ou en médecine interne, et cette restriction a été levée sans plus d'explication ni donnée nouvelle publiée le justifiant.

Si on ajoute à ces retours en arrière, les conséquences bien discrètes de la réévaluation des AINS de la famille des coxibs (simples modifications du RCP annoncées par une dizaine de lignes d'un communiqué de presse de l'EMA), on constate que la pharmacovigilance française et européenne n'est pas apparue très active vis-à-vis de médicaments récents en 2003. Peut-être a-t-elle procédé à d'autres réévaluations, à d'autres enquêtes, mais si leurs résultats ne sont pas rendus publics, cette lacune ne profite guère aux patients.

### Pratiques promotionnelles : les firmes ont de fait le champ quasi libre

Avec la publication au *Journal Officiel* de seulement 6 interdictions de publicités destinées aux professionnels de santé, en 2003, on ne peut pas dire que le bilan de la Commission de contrôle de la publicité soit impressionnant (n° 246 - p. 17-18).

**Pas de preuve d'un contrôle réel de la publicité vers les professionnels.** Analysant sans doute beaucoup de publicités, ladite Commission en a peut-être fait modifier un certain nombre sans que cela se sache. Néanmoins, lorsqu'on examine les tabloids (n° 235, 237, 241, 245 - p. III de couverture), le matériel distribué par les visiteurs médicaux (n° 242 - p. 634-635, n° 243 - p. 710 et p. III de couverture), les invitations aux activités ludiques offertes par les firmes aux professionnels (n° 243 - p. III de couverture), les offres de "formations" (n° 240 - p. III de couverture), etc., on n'a pas l'impression qu'un contrôle très strict s'exerce. Les données recueillies en 2003 par le Réseau d'observation de la visite médicale de la *revue Prescrire* ne font que

confirmer cette impression (lire dans ce numéro page 104).

**Voies détournées pour la publicité vers les patients.** La publicité directe auprès du grand public pour les médicaments de prescription (alias DTCA pour Direct To Consumer Advertising) n'est toujours pas autorisée en Europe. La volonté de la Commission européenne de faire un pas vers sa non-prohibition s'est heurtée à un vote clair et massif du Parlement européen en octobre 2002 (n° 234 - p. 852-854 et n° 242 - p. 622-625), et la Directive adoptée fin 2003 ne permet pas la DTCA dans les pays de l'Union.

Mais il faut bien constater qu'en pratique, les actions menées par les firmes vers le grand public via la presse, les médias audiovisuels, les sites internet, les associations de patients, se multiplient. Sous couvert "d'information" sur les maladies, voire "d'éducation sanitaire", elles tendent à susciter une demande de soins médicamenteux (lire par exemple les pages III de couverture des n° 238, 239 et 244).

### Faciliter la vie des patients : une préoccupation trop inconstante

Donner accès au médicament ne se limite pas à octroyer des autorisations de mise sur le marché et à fixer des prix remboursables. Encore faut-il que les médicaments soient facilement accessibles, et que tout soit mis en œuvre pour leur utilisation optimale.

**"Passages en ville" bienvenus.** Comme en 2002, des médicaments destinés à des patients traités soit à l'hôpital, soit en ambulatoire, ont été mis à disposition en officine de ville, avec le statut de médicaments remboursables. C'est le cas notamment des traitements médicamenteux des hépatites B et C chroniques, qui bénéficient, comme les traitements de l'infection par le HIV, de la possibilité d'une dispensation en ville ou à l'hôpital (double dispensation) : *interféron alfa-2a* (Roferon-A°) et *alfa-2b* (Introna°, Viraféron°), *interféron alfacon-1* (Infergen°), *lamivudine* (dans l'hépatite B, Zeffix°), *peginterféron alfa-2a* (Pegasys°) et *alfa-2b* (ViraféronPeg°), et *ribavirine* (Rebetol°) (n° 237 - p. 180-181). L'*acide zolédronique* (Zometa°) (n° 242 - p. 582), le *tacrolimus* pour la voie orale (Prograf°) (n° 242 - p. 583) et l'association *lopinavir + ritonavir* (Kaletra°) (n° 246 - p. 16) sont aussi devenus disponibles en ville.

Ce sont là des mesures susceptibles de faciliter la vie quotidienne de nombreux patients et de leur entourage.

**Quelques autres mesures bienvenues.** On note encore l'intégration dans les RCP de quelques spécialités de modalités de traitement plus simples : *lévonorgestrel* à dose contraceptive post-coïtale (NorLevo°, Vikela°) en prise unique (n° 243 - p. 664) ; *nel-finavir* (Viracept°) en deux prises par jour au lieu de trois chez l'enfant, comme c'était déjà le cas chez l'adulte (n° 243 - p. 664). L'extension de 6 mois à 1 an de la durée de prescription pour les médicaments remboursables, peut éviter à certains patients des déplacements inutiles chez le médecin, quand un examen médical n'est pas nécessaire (n° 237 - p. 180). Néanmoins, il faut toujours se rendre à la pharmacie tous les mois, le remboursement n'étant possible que si un mois de traitement est dispensé à la fois (ou trois mois pour les contraceptifs).

**Pas d'attention soutenue portée aux patients.** Parmi les points négatifs en termes de service aux patients, on note pour cette année 2003 que le décret sur la rétrocession hospitalière des médicaments n'est toujours pas publié à la date du 14 janvier 2004 (n° 244 - p. 779-780). Ce texte en est à sa 47<sup>e</sup> version, et la sortie de la réserve hospitalière de nombreuses spécialités est par ailleurs annoncée pour la mi-janvier 2004. Mais pendant ce temps, les patients ambulatoires, et ceux qui les soignent, sont toujours confrontés à des pseudo-règles floues, des déboires et des démarches inutiles.

Les ruptures de stocks fréquentes (en particulier de vaccins, mais pas seulement) et les arrêts de commercialisation de médicaments anciens mais toujours utiles, peu ou pas annoncés, sont aussi sources de difficultés quotidiennes, voire d'inquiétude, pour les patients (n° 245 - p. 801).

Autre souci de tous les jours : le statut à géométrie variable du médicament qui devient subitement dispositif médical, produit cosmétique ou diététique. Quelles garanties de qualité ? Quelle évaluation ? Il y a souvent de quoi s'y perdre (n° 239 - p. 340).

**Conditionnements peu pertinents.** Enfin, le manque d'attention porté par les autorités sanitaires au conditionnement des médicaments (lire dans ce numéro pages 137-138) met les patients devant des emballages peu informatifs, des notices stéréotypées, mal adaptées, et parfois simplement des noms de marque trompeurs. Ainsi, en l'absence de dénomination commune internationale (DCI) en gros caractères sur l'emballage, qui peut savoir que Divarius° contient de la *paroxétine* (n° 242 - p. 586-587), Dermofenac° de



*l'hydrocortisone* (n° 243 - p. 667), *Holgyeme*° de la *cyprotérone* (n° 238 - p. 264), ou *Dyspagon*° du *lopéramide* (n° 241 - p. 502) (d) ?

Si réellement l'information des patients préoccupe les agences du médicament et les firmes, il y a là un beau chantier en attente. Agences et firmes devront d'ailleurs s'y attaquer bientôt si la nouvelle Directive européenne sur le médicament, qui traite aussi du conditionnement, est réellement appliquée (lire dans ce numéro page IV de "La Lettre aux Abonnés").

**En résumé : à quand des autorités intéressées par la santé ?**

Tout au long de l'année, la revue *Prescrire* a contribué, au sein du Collectif Europe et Médicament, à défendre les intérêts des patients et de la santé publique dans la préparation du nouveau cadre législatif européen pour le médicament.

Ce processus a été riche d'enseignements. Une des mauvaises surprises a été le constat du faible intérêt des autorités sanitaires françaises pour le médicament, en tant que moyen de traitement des malades. Seuls les aspects comptables et industriels ont semblé intéresser ministres et services concernés. La qualité de l'évaluation clinique comparative, l'information des professionnels et des patients (c'est-à-dire l'accès aux données fiables, et non la publicité), l'implication de tous les acteurs dans l'amélioration de la pharmacovigilance, n'ont pas mobilisé leur attention.

Lorsqu'on examine l'année 2003 du médicament sous l'angle de l'intérêt des patients, on fait le même constat. Les autorités sanitaires se préoccupent beaucoup des intérêts des firmes pharmaceutiques, un peu de comptabilité, et ne prennent guère de temps pour le reste.

Il est urgent de rappeler que les patients existent, et de prendre des initiatives sans attendre le sursaut, pourtant bien nécessaire, des "décideurs".

©La revue Prescrire

d- À noter que le conditionnement de la spécialité *Minerva*°, sur lequel les DCI (cyprotérone + éthinyloestradiol) étaient quasiment invisibles (n° 240 - p. 429) a été amélioré en cours d'année lors du changement d'exploitant (passage de Berlipharm à Biogaran). Un exemple qui confirme qu'il n'est pas si compliqué de bien faire.

**Enfance en danger Signalements en augmentation**

● **En 2002, 86 000 cas d'enfants maltraités ou en risque ont été signalés. Selon une enquête menée par l'Inserm, 11% des enfants de moins d'un an entrés décédés dans les services hospitaliers pourraient avoir succombé à de mauvais traitements.**

● **Une loi promulguée en janvier 2004 vise à favoriser le signalement par les professionnels de santé, en supprimant la nécessité de l'accord d'une victime mineure et en écartant explicitement le risque de sanction disciplinaire pour levée du secret professionnel.**

**E**n 2002, selon l'enquête nationale réalisée par l'Observatoire national de l'action sociale décentralisée (Odas) auprès de l'Aide sociale à l'enfance des conseils généraux, 86 000 enfants ont été signalés "en danger" en France métropolitaine; ils étaient 65 000 en 1995 (a)(1).

Les enfants en danger comprennent des enfants maltraités et des enfants "en risque". Selon l'Odas, l'enfant maltraité est défini comme « *tout enfant victime de violences physiques, d'abus sexuels, de violences psychologiques, de négligences lourdes, ayant des conséquences graves sur son développement physique et psychologique* » ; l'enfant "en risque" correspond à « *tout enfant qui connaît des conditions d'existence qui risquent de compromettre sa*

*santé, sa sécurité, sa moralité, son éducation, ou son entretien, mais n'est pas pour autant maltraité* » (2).

Les 86 000 cas recensés en 2002 comprennent 18 500 cas d'enfants maltraités et 67 500 enfants "en risque". Les 18 500 cas de maltraitance comprennent 5 600 cas de violences physiques, 5 900 cas d'abus sexuels, 5 000 cas de négligences lourdes et 2 000 cas de violences psychologiques (1).

Parmi les types de mauvais traitements enregistrés entre 1998 à 2002, les signalements d'abus sexuels sont en progression.

Selon l'enquête, la carence éducative est le principal facteur d'enfants en danger. Les autres facteurs déclenchant le signalement d'enfants en danger ont été les conflits de couples, les séparations, les problèmes psychologiques des parents, leur dépendance à l'alcool ou à une drogue, etc. (2).

L'augmentation de la précarité apparaît aussi parmi les causes de signalements déclarés d'enfants en danger.

**Un signalement non optimal.** Le système français de protection de l'enfance propose un numéro vert (le 119) accessible à tous, et des institutions spécialisées : le service médico-social de l'Éducation nationale, le Service social, la Protection maternelle et infantile (PMI) et l'Aide sociale à l'enfance (ASE), ces trois derniers dépendant des conseils généraux. Ces différents services sont chargés d'apporter un éclairage sur les situations d'enfants en danger ainsi que des soutiens aux enfants et aux familles. Pour cette dernière mission, l'Aide sociale à l'enfance est l'acteur central défini par la loi (3).

**Liaison insuffisante entre Aide à l'enfance et Justice.** Lorsque le danger est réel, que la coopération de la famille est difficile à enclencher ou qu'il y a urgence, le recours au substitut du procureur aux mineurs alias Parquet des mineurs s'impose. Celui-ci saisit le juge des enfants, qui est chargé de prendre les mesures nécessaires, pouvant aller jusqu'au placement de l'enfant. C'est ainsi que l'on distingue les mesures de protection administrative de l'enfant prises en accord avec la famille, le plus souvent par l'Aide sociale à l'enfance, des mesures de protection judiciaire imposées par la Justice (4). ▶▶

a- Ne sont pas comptées les saisines directes de l'autorité judiciaire.

