

Exclusif

## Révélations sur la 1<sup>re</sup> liste des meilleurs médicaments

# Des milliers de médicaments ne servent à rien

### Le rappel des faits

Depuis 2011, des médecins travaillent sur une liste de médicaments "essentiels" pour soigner les Français. En effet, la Loi de santé, discutée **entre fin mars et mi-avril 2015**, devrait inclure un article selon lequel la Haute autorité de santé (HAS) devra "élaborer et valider une liste de médicaments à utiliser préférentiellement par les professionnels de santé".

Cent cinquante médicaments... deux cents, tout au plus.

Voilà le nombre nécessaire et suffisant pour traiter 95 % des maladies dont souffrent les Français.

La proposition est percutante. Elle émane d'un groupe de médecins internistes et généralistes dont *Science & Vie* a pu consulter en exclusivité le travail. Cette proposition peut même être jugée provocatrice dans un pays où plus de 5 000 médicaments sont disponibles – sous plus de

15 000 formes différentes! – et où la consommation en médicaments est de 40 % supérieure à celle observée dans les principaux pays voisins.

Pourtant, elle est extrêmement sérieuse. Et même en passe de se traduire dans la loi (voir Rappel des faits).

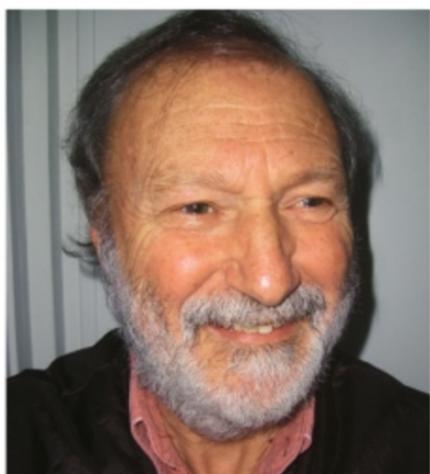
Pour la première fois, les agences sanitaires réunies seraient obligées – par la loi – de faire un tri dans tous les médicaments, entre ceux qui sont "essentiels" pour la bonne santé des Français... et les autres.

Le mot "essentiel" renvoie à un mouvement initié dans les années 70 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour faciliter l'accès aux soins dans les pays en voie de développement.

### TROP DE SCANDALES...

Ici, rien de tout cela. La France est un pays riche, où la tendance est plutôt à "l'encombrement thérapeutique" (Igas, 2012). Aussi le concept de médicaments essentiels se traduit-il en une liste qui





**MICHEL THOMAS**  
 Médecin interniste à l'hôpital de Bobigny

*Nous avons, à 24, fait une première sélection, basée sur la rationalité et la bonne pratique*

→ elle nécessite un long travail pour parvenir à un consensus. Il a commencé en 2011, lorsqu'un premier groupe de 10 médecins, membres de la Société nationale française de médecine interne (SNFMI) s'est réuni autour du Pr Michel Thomas, interniste à la faculté de médecine de Bobigny. Parmi eux, le Pr Loïc Guillevin, président de la Commission de la transparence, instance de l'Agence du médicament chargée de rendre des avis sur les médicaments, ou le Pr Claire Le Jeune, corédactrice d'un des guides de référence sur le médicament (Guide Dalloz)...

Les 10 médecins internistes sont vite rejoints par 14 généralistes. Chacun va établir une sélection très contraignante de 100 mé-

dicaments leur *"paraissant essentiels pour traiter (en ville et/ou à l'hôpital) les pathologies observées chez l'adulte en France, en excluant les vaccins et les traitements spécifiques éventuels des maladies rares (atteignant moins de 5/10 000 habitants)"*. Tous les médicaments apparaissent par le nom des molécules actives qu'ils contiennent.

### UNE ÉTAPE DÉCISIVE

Pour chaque pathologie, les médecins ont fait appel à la littérature scientifique et à leur propre expérience. *"Rationalité et bonne pratique sont donc les deux piliers de leurs choix, et il ne leur a pas été demandé de prendre en compte le prix des traitements"*, explique Michel Thomas.

Ces pionniers ont franchi une étape décisive en 2014: proposer la toute première "liste de 151 médicaments essentiels". Elle sert justement de base à un travail de validation plus large qui a lieu en ce moment même. Une centaine d'internistes, membres de la SNFMI, et une trentaine de membres du Collège national des généralistes enseignants y participent.

Déjà, c'est peu dire que des surprises apparaissent... Certaines stars des ordonnances ne semblent pas si essentielles que cela puisqu'elles ne figurent pas dans les premières versions de la liste! Et comme le montrent quelques-unes des dix maladies détaillées ici (voir encadrés), les scandales du passé n'ont pas toujours



## Cholestérol

# Des statines, oui, mais pas forcément celles qui sont les plus prescrites

Contre le cholestérol, les statines sont les stars des ordonnances: en France, quelque 6,4 millions de personnes s'en voient prescrire, avec près de 1 million de nouveaux patients chaque année. Le but de ces traitements n'est pas de corriger le taux de cholestérol dans le sang mais de diminuer le risque de décès prématurés et d'accidents cardiovasculaires majeurs. Or les experts s'accordent pour dénoncer le trop-plein de prescrip-

tions à des patients dont l'état de santé ne nécessite pas la prise de tels médicaments. Que dit la liste? Elle ne retient que deux statines, la simvastatine (Zocor ou autres) ou la pravastatine (Elisor ou autres), autorisées respectivement depuis 1991 et 1989. Pourtant, ce ne sont pas elles qui caracolent en tête des statines les plus remboursées dans notre pays. Exit par exemple les deux championnes: la rosuvastatine (Crestor) ou l'atorvastatine (Tahor ou

autres). Peut-être parce que si le Tahor (et autres) montre un effet statistiquement significatif sur les risques cardiovasculaires, ce n'est pas le cas sur la mortalité totale (source: *Prescrire*).

### Restriction d'accès

Quant à la rosuvastatine (Crestor), les autorités de santé viennent de mettre en place, fin 2014, une restriction d'accès avec l'obligation d'un accord préalable avec la Sécurité sociale avant toute première prescription. En

cause? Son "caractère particulièrement coûteux" alors qu'elle n'apporte pas de bénéfices par rapport à la simvastatine (Zocor et autres) listée, elle, comme essentielle. A titre d'exemple, en 2012, les ventes du Crestor représentaient, au total, 30% des volumes de statines prescrits en France, contre seulement 3,9% au Royaume-Uni et... 0,5% en Allemagne!



## Diabète

# Les nouveaux médicaments ne sont pas convaincants

Contre le diabète de type II qui touche plus de 3 millions de Français, la liste ne retient en l'état que cinq molécules. Leur présence n'est pas une surprise, tant leur efficacité est depuis longtemps reconnue. Mais ce qui saute aux yeux, c'est l'absence de tous les médicaments antidiabétiques arrivés sur le marché dans les années 2000 et supposés innovants, comme les gliptines (Januvia, Xelevia). Il faut reconnaître que le dossier sur les risques associés à l'utilisation des

gliptines est chargé (réactions d'hypersensibilité grave, infections urinaires, pancréatites), alors que leur efficacité n'est pas supérieure en termes de prévention des complications du diabète (accidents cardiovasculaires, insuffisances rénales) à la bonne vieille metformine, mise sur le marché en 1959.

### L'exemple du Médiator

La France se distingue pourtant par sa forte consommation de ces médicaments (15 % de la prescription, vendus seuls

ou sous forme d'associations), deux fois supérieure à celle du Royaume-Uni ! Faut-il ici rappeler l'histoire du Médiator, dont jamais l'effet sur le diabète n'a été démontré et dont l'utilisation est à l'origine de maladies cardiaques ? Ou la mésaventure, plus récente encore, des glitazones (comme Actos), médicaments contre le diabète vendus à partir de 2002 et pour lesquels il aura fallu attendre 2011 pour que les autorités

**Ils ne sont pas dans la liste**

**Gliptines**  
(Januvia, Xelevia)...

**Ils y sont**

**Metformine**  
**Glibenclamide...**

sanitaires se décident à les retirer du marché, en raison notamment d'une augmentation du risque de cancer de la vessie ?



**Ils ne sont pas dans la liste**

**Rosuvastatine**  
(Crestor)  
**Atorvastatine**  
(Tahor ou autres)...

**Ils y sont**

**Simvastatine**  
(Zocor ou autres)  
**Pravastatine**  
(Elisor ou autres)

## Dépression

# Certains antidépresseurs sont sur la sellette

Parmi les antidépresseurs, la liste retient des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) très classiques, comme la fluoxétine (Prozac ou autres), la sertraline (Zoloft ou autres), mais pas le citalopram (Seropram...) ni l'escitalopram (Seroplex...). Ces deux derniers font l'objet d'un signalement par l'Agence européenne de médicament pour leurs risques cardiaques plus importants que les autres

ISRS. Absente également, la duloxétine (Cymbalta) dont l'efficacité ne dépasse pas les autres ISRS mais qui fait l'objet d'un plan de gestion des risques également pour un surcroît d'effets indésirables et qui pourtant est toujours prescrite. Sachant que, en cas d'épisode dépressif léger à modéré, les autorités de santé ne recommandent pas de suivre un traitement médicamenteux... mais une psychothérapie.



**Ils ne sont pas dans la liste**

**Citalopram**  
(Seropram ou autres)  
**Duloxétine**  
(Cymbalta)...

**Ils y sont**

**Fluoxétine**  
(Prozac ou autres)  
**Sertraline**  
(Zoloft ou autres)...

Arthrose

Les plus populaires passent à la trappe



La plupart des 10 millions et quelques Français qui souffrent d'arthrose connaissent leurs noms. Pourtant, les médicaments à base de diacé- réine (Art 50, Zondar), de glucosamine (Voltaflex ou autres), de chondroïtine (Chondrosulf ou autres) ou de piasclédine (à base d'insaponifiables de soja et avocat) brillent par leur absence dans la liste des médicaments essentiels. Pourquoi ? Parce que certains de ces "antiarthro- siques symptomatiques d'action lente" (AASAL) exposent à des effets indésirables non négli-

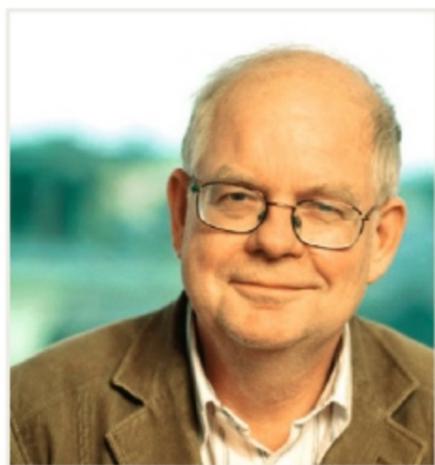
geables. Parce que, comme le souligne la Commission de transpa- rence du médicament : "leur efficacité en termes de réduction de la douleur et d'amélioration de la capacité fonctionnelle n'ayant pas été établie par rapport au placebo, elles n'ont pas leur place dans la prise en charge de l'arthrose de la hanche comme du genou". Et parce que, comme l'a noté la Haute autorité de santé, "rien ne démontre" que l'utilisation des AASAL limitent l'exposi- tion des patients aux effets indésirables des

anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) – un argument pourtant régu- lièrement avancé. Alors, comment ne pas s'éton- ner que la chondroïtine figure encore à la 6<sup>e</sup> place des médicaments les plus remboursés en 2014 par les mutuelles (30 millions d'euros par la Mutualité Française).

La diacé- réine, enfin

Mais l'histoire d'une subs- tance pourrait souligner à elle seule la nécessité d'une liste de médica- ments essentiels : la dia- cé- réine. Autorisée depuis le début des années 90 et

toujours en vente, cette molécule a fait l'objet de nombreuses études et d'avis officiels très négatifs : non seulement le ser- vice médical de cette substance est "insuffi- sant", mais sa tolérance est très mauvaise – elle induit des diarrhées chez environ 30 % à 40 % des patients, allant parfois jusqu'à provoquer des hémorragies digestives. Or, contre toute logique, pendant de trop longues années, elle a occupé une bonne place parmi les 100 traitements les plus remboursés par la Sécurité sociale ! Aujourd'hui,



LARS L. GUSTAFFSON  
Professeur de phar- macologie clinique (Karolinska Institut, Stockholm)

Depuis 2001, les laboratoires font pression pour inclure leurs produits

→ servi de leçon : des médicaments aux ef- fets plus ou moins délétères continuent de se vendre...

Reste maintenant à pas- ser à un protocole officiel. C'est ce que devrait per- mettre la loi. "Une pre- mière liste officielle pour- rait voir le jour dès 2016", estime Loic Guillevin, dont la Commission de la transparence sera l'un des rouages principaux.

Optimiste ? Peut-être. Sauf que cette révolution des "médicaments essen- tiels", un pays l'a déjà tes- tée avec succès : la Suède. "Dans la région de Stock- holm, nous avons établi dès 2000 une liste de médi- caments essentiels, la 'liste sage', souligne le Pr Lars L. Gustaffson, instigateur du projet. Et depuis quinze

ans, nous constatons que pour soigner la plupart de nos patients, 200 médica- ments suffisent !"

Largement diffusée au- près des médecins et des patients, cette "liste sage" a bouleversé les pratiques. Détail important, elle n'est pas opposable : libre au prescripteur de choisir un traitement qui n'y figure pas. Mais selon les dernières estimations (2012), à Stock- holm, près de 90 % des or- donnances sont conformes à la liste. Sachant que chaque année ces préconisations évoluent au gré de l'arrivée de nouvelles "vraies" inno- vations et de l'actualisation des données scientifiques.

Pourquoi, alors, ne pas transposer la sélection sué- doise aux autres pays intéressés par la dé- →

Hypertension

Pas tous les "sartans"

Contre l'hypertension, la liste retient des diuré- tiques hypervendus comme le furosémide (Lasilix ou autres) ou la spironolactone (Aldac- tone ou autres). Mais aussi des médicaments plus récents comme les "sartans", basés sur un antagoniste de l'angio- tensine II, responsable de la contraction des artères. S'ils sont utiles pour cer- tains patients, tous ne se valent pas. Ainsi, l'olmé- sartan (Alteis, Olmetec et autres) n'est pas sur la



**Ils ne sont pas dans la liste**

**Diacéréine**  
(Art 50, Zondar)  
**Glucosamine**  
(Voltaflex ou autres)  
**Chondroïtine**  
(Chondrosulf ou autres)...

**Ils y sont**

**Paracétamol**  
**Ibuprofène**  
**Naproxène...**

même si le nombre des prescriptions a fortement diminué, elle n'a toujours pas disparu des armoires à pharmacie.

**Infarctus, AVC...**

**Des petits nouveaux qui ne sont pas essentiels**

Pour éviter la formation d'un caillot dans un vaisseau sanguin, ce qui peut avoir des conséquences potentiellement mortelles, les patients peuvent compter sur différents types d'anticoagulants. Aucun de ceux présentés comme les "nouveaux anticoagulants oraux" (Naco), arrivés sur le marché à partir de 2011, n'est pourtant présent dans la liste. D'abord promus comme plus simples d'utilisation, les dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto) ou apixaban (Eliquis) ont

connu un succès commercial immédiat. Sauf que depuis, le vent a tourné. Au vu des nombreuses données désormais disponibles, l'amélioration du service médical rendu par rapport aux antivitamines K comme la warfarine est jugée nulle pour Pradaxa et Xarelto et mineure pour Eliquis. Trois médicaments qui, en outre, exposent à des risques d'hémorragie contre lesquels il n'y a pas d'antidotes, contrairement aux autres anticoagulants.



**Ils ne sont pas dans la liste**

**Dabigatran**  
(Pradaxa)  
**Rivaroxaban**  
(Xarelto)  
**Apixaban**  
(Eliquis)...

**Ils y sont**

**Antivitamines K**  
(warfarine),  
**Héparines...**



**Ils ne sont pas dans la liste**

**Olmésartan...**

**Ils y sont**

**Furosémide** (Lasilix ou autres) - **Spiro-lactone** (Aldactone ou autres) - **Losartan** (Cozaar ou autres) - **Candésartan** (Atacand ou autres)...

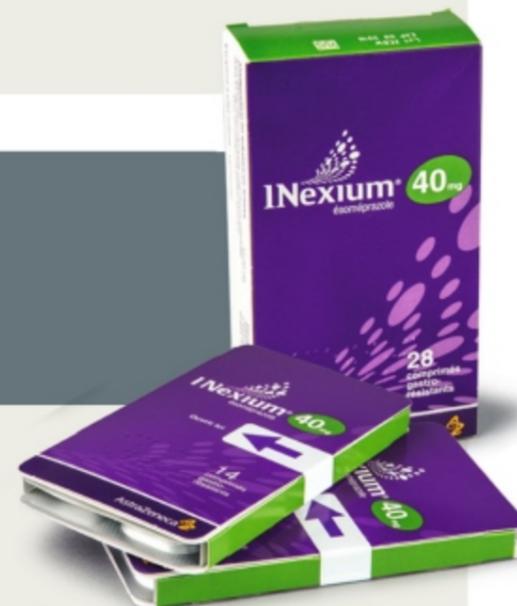
liste. Sous surveillance de l'Agence américaine du médicament (FDA) et de la Caisse nationale d'assurance maladie, il est suspecté d'affecter l'intestin (entéropathies chroniques).

**Troubles gastriques**

**Plutôt les originaux que leurs copies**

Pourquoi la liste considère-t-elle l'oméprazole (Mopral ou autres) comme essentiel, mais pas l'ésooméprazole (Inexium) pour traiter les troubles gastriques (ulcère de l'estomac, inflammation de l'œsophage)? Parce que ce dernier, qui est pourtant l'un des médicaments les plus vendus en France, est un "me too" (une copie): le brevet de l'oméprazole étant arrivé à échéance, l'ésooméprazole, qui en est très proche, est arrivé opportunément sur le marché.

L'affaire est connue, l'Inspection générale des affaires sociales l'écrivait noir sur blanc dans un rapport en 2011: "Suite à l'arrivée sur le marché du 'me too' Inexium, les médecins ont, sous l'influence des visites médicales, reportés leur prescription de Mopral vers Inexium." Et cela a entraîné "des coûts supplémentaires (une boîte d'Inexium valant deux fois plus que celle contenant un générique du Mopral), sans aucune plus-value thérapeutique". Les Espagnoles consomment



**Ils ne sont pas dans la liste**

**Esooméprazole**  
(Inexium)...

**Ils y sont**

**Oméprazole**  
(Mopral ou autres)...

à 75% de l'oméprazole alors qu'en 2011 la molécule ne représentait pas plus de 32% dans notre pays.

## Infections bactériennes

# Le blockbuster se retrouve carrément blacklisté

La pristinamycine est l'un des médicaments les plus prescrits en France, sous le nom commercial de Pyostacine (19<sup>e</sup> et 23<sup>e</sup> places des spécialités sous prescription les plus vendues en quantité et en valeur) n'apparaîtra pas

dans la liste. L'absence d'un tel "blockbuster" commercialisé depuis les années 70 s'explique par des indications restreintes en 2012, faute d'efficacité démontrée dans certaines situations. De plus, elle expose à des

effets indésirables cutanés graves. A la place, les experts ont proposé et massivement validé la vancomycine, molécule moins ancienne mais plus généralement active sur des bactéries qui provoquent de nombreuses

infections complexes, les staphylocoques résistants à la méticilline. Seul défaut : la vancomycine existe en France uniquement sous forme d'injection et pas en comprimés ou sachet.



## Anti-inflammatoires

# La star déchue du podium

Classé à la 18<sup>e</sup> place des produits les plus vendus en quantité, c'est le plus populaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Présent sur la liste initiale, le diclofénac (Voltarene) n'y sera finalement pas. Depuis 2012, des études de suivi et une synthèse de plus de

600 essais cliniques ont montré une augmentation des effets indésirables cardiovasculaires (dont infarctus du myocarde, AVC), surtout à doses élevées (150 mg par jour) et en cas de prise sur une longue période. La fréquence de ces effets est voisine de

celle observée avec d'autres anti-inflammatoires, les coxibs, tels le célécoxib (Celebrex), l'étoricoxib (Arcoxia), le parécoxib (Dynastat), traitements qui n'apparaissent pas non plus dans la liste.



## La fin de l'innovation ?

**C'est une sentence souvent entendue. L'industrie pharmaceutique ne proposerait plus de réelles innovations. Sauf que l'avenir s'éclaircit. De véritables révolutions se préparent. Contre les cancers du sang, le diabète ou les allergies, par exemple, les médecins s'attendent à voir rapidement émerger des thérapies nouvelles. Auront-elles leur place dans une liste restreinte à 200 médicaments essentiels ? Oui, à coup sûr... si leur efficacité surpasse celle des traitements déjà disponibles. A l'inverse, les fausses innovations qui "détournent une partie des ressources des financeurs (assurance-maladie, complémentaires et patients) vers des traitements plus coûteux sans valeurs thérapeutiques ajoutées (...)" (Igas, 2011) seront écartées d'emblée.**

→ marche? "La sélection doit être réalisée par des experts qui travaillent dans le pays où elle sera utilisée. Simplement parce que cela doit venir de la base, pour que les médecins suivent les recommandations de collègues en qui ils ont confiance!"

Pourtant, la "liste sage" n'a pas fait l'unanimité au départ en Suède! "Nous avons dû faire face à de nombreuses réticences, se souvient le médecin suédois. Plus d'un tiers de nos collègues estimaient qu'ils

choisissaient déjà les meilleurs médicaments... Et puis, finalement, le concept a été accepté par tous."

Quid des industriels? "Depuis 2001, ils font pression pour y inclure des médicaments spécifiques, souligne encore Lars L. Gustaffson. Mais nous avons toujours suivi les principes scientifiques que nous nous sommes fixés."

Et en France, qu'en pensent les laboratoires? Philippe Lamoureux, directeur général du Leem, l'instance représentative

**Ils ne sont pas dans la liste**

**Pristinamycine**  
(Pyostacine ou autres)...

**Ils y sont**

**Vancomycine**  
**Amoxicilline**  
(Clamoxyl ou autres)  
**Ofloxacine**  
(Oflozet ou autres)...

**Ils ne sont pas dans la liste**

**Diclofénac** (Voltarene ou autres)  
**Célécoxib** (Celebrex)  
**Étoricoxib** (Arcoxia)  
**Parécoxib**  
(Dynastat)...

**Ils y sont**

**Ibuprofène...**

## Maladies neurologiques

# Aucun médicament n'apparaît efficace contre l'Alzheimer...

Dans la liste des médicaments essentiels à visées neurologiques, se trouvent des traitements contre l'épilepsie ou la maladie de Parkinson... mais aucun contre la maladie d'Alzheimer qui, pourtant, touche près de 900 000 personnes en France.

Une absence pas si surprenante si l'on se réfère à l'avis très sévère du mensuel indépendant *Prescrire*, qui a réalisé une étude à partir des données de l'assurance-maladie. D'où il ressort que les quatre médicaments autorisés, mémantine (Ebixa), rivastigmine (Exelon), donépézil (Aricept), galantamine (Reminyl),

exposent tous à des effets indésirables d'une gravité disproportionnée par rapport à leur efficacité, qui s'avère minime et transitoire.

De plus, les risques d'interactions avec d'autres médicaments (traitements cardiovasculaires, neurolep-

tiques...) chez des personnes âgées sont potentiellement très importants.

**Ils y sont**

**Aucun**

**Ils ne sont pas dans la liste**

**Mémantine**  
(Ebixa)  
**Donépézil**  
(Aricept)...



de l'industrie pharmaceutique en France, juge que cette liste va "compliquer la situation".

### LES AVIS, ÇA SUFFIT !

Pour lui, "il existe déjà assez de documents officiels comme les avis de la Commission de la transparence avec le Service médical rendu (SMR) et l'Amélioration du Service médical rendu (ASMR) de chaque médicament, ou le guide des bonnes pratiques de l'Agence nationale de sécurité du médi-

cament (ANSM), ou encore les recommandations de la Haute autorité de santé"... Suffisant, vraiment? Peut-être pour les spécialistes. Et encore! Le message a bien du mal à arriver jusqu'aux patients. Une seule liste pourrait mettre tout le monde d'accord...

Mais c'est surtout le statut de la liste qui soucie les industriels. "Son absence de valeur juridique pourrait nous poser problème", note Philippe Lamoureux. Ce qu'ils redoutent? Ne pas pouvoir l'attaquer en jus-

tice s'ils sont en désaccord et que la liste reste "intouchable" comme aujourd'hui les avis de la Commission de transparence.

Le vote de la loi marquera l'entrée de la liste dans l'arène officielle! Elle ne manquera pas d'y susciter des polémiques, avec en toile de fond l'épineuse question du trou de la Sécurité sociale. Mais une chose est sûre: les bases sont là et rien ne devrait empêcher un grand "big bang" de la pharmacopée française.

C. Tourbe, avec H. Rambert

## Aller plus loin

Sur science-et-vie.com :

- Lien vers la "liste sage" suédoise et ses conséquences sur les prescriptions des médecins.
- Lien vers le rapport de l'Igas sur le médicament.
- Lien vers le programme du colloque de Bobigny : "Sous-médicalisation, surmédicalisation, surdiagnostics, surtraitements", les 17 et 18 avril 2015.