

Annexe 2

Introduction

I – La délivrance en officine pharmaceutique de la simvastatine (10MG/jour), sans prescription médicale : signification possible

II – Les arguments pour et contre

II 1 – Les arguments « pour »

II 2 – Les arguments « contre »

II 3 – Synthèse

III – Les points de vue éventuels des acteurs

III 1 – Le point de vue possible des pharmaciens

III 2 – Le point de vue possible des médecins

III 3 – Le point de vue possible des spécialistes

III 4 – Le point de vue possible des usagers

III 5 – Le point de vue de l'État

III 5.1 – Le libéralisme absolu

III 5.2 – Le rejet absolu de l'accès direct des consommateurs aux hypocholestérolémiants en pharmacie

III 5.3 – La mise en place d'une nouvelle politique de santé

IV – Conclusions générales

V – Conclusions personnelles (communication ultérieure)

Introduction

Le rapporteur s'est demandé si les pays européens, en 2005, après avoir profité d'un système assurantiel initié pour couvrir des risques sanitaires graves, rares et aléatoires, ne se préparaient pas à réagir à la pression financière très forte née d'une définition de la bonne santé par des « normes ». Arbitraires, elles sont choisies par des experts ou par des pressions commerciales et sociales. La réponse serait une responsabilisation des citoyens, les conduisant, à leurs frais, et au bénéfice de certains, vers l'auto-médicalisation. Sont concernés par cette possibilité tous les états définis par une distribution continue d'un risque (poids, cholestérol, tension artérielle, masse osseuse). Il y a deux stratégies possibles. On peut choisir arbitrairement de définir comme malades les personnes situées dans le décile supérieur d'une distribution continue, et leur offrir une prise en charge collective de ce haut risque. On peut aussi considérer le décile inférieur comme l'idéal à atteindre. On place alors les huit autres déciles dans une situation de responsabilisation individuelle « informée ». C'est la raison pour laquelle cet Annexe II discute longuement la décision anglaise de 2004 d'offrir en pharmacie, sans prescription médicale, un traitement médicamenteux chronique visant à réduire le risque cardiovasculaire par une dose unique d'un médicament hypocholestérolémiant. Le rapporteur estime qu'il est souhaitable de discuter publiquement maintenant cette approche de la prévention médicamenteuse, ses bénéfices, ses risques et la répartition des profits pour les uns et des coûts pour les autres qu'elle implique. Les citoyens français ont le droit de connaître les évolutions survenues récemment au Royaume-Uni, et peut-être bientôt dans d'autres pays. Les Autorités de Santé doivent anticiper plutôt que continuer à suivre les événements créés par d'autres. Les citoyens ou leurs représentants doivent comprendre les concepts et les produits qui concourent à la croissance de l'offre des soins préventifs, et se déterminer.

Pour préparer une réponse à la question « La vente en officine, sans prescription médicamenteuse, de simvastatine à la dose quotidienne de 10 milligrammes, décidée au Royaume-Uni en 2004, doit-elle être réalisée en France ? », il faut garder en mémoire quelques-unes des mécanismes généraux qui concourent à prendre une décision en matière de santé. Ils sont consultables sur le Tableau 1, en portant une attention particulière au point 6.

I – La délivrance en officine pharmaceutique de la simvastatine (10 mg/jour), sans prescription médicale : signification possible.

Que peut être la signification de ce choix ?

1. L'ouverture d'un nouveau marché de la santé

Des bénéfices en sont attendus et il faut repérer tous ceux qui peuvent être concernés :

Par des bénéficiaires :

- fabricants
- dispensateurs (prix, marges, volumes)

Par des économies :

- organismes payeurs et mutuelles (moins de remboursements)

Par des nouvelles dépenses de santé non remboursées :

- les citoyens

Et surtout, par la certitude d'un bénéfice sans risque :

- les citoyens

2. Une restriction des activités médicales classiques

- moins de visites chez le médecin
- moins d'examens biologiques
- moins d'envois aux spécialistes

3. Une addition aux activités médicales classiques

- coexistence de deux systèmes parallèles : l'accès libre à une dose d'un produit et l'accès classique à une titration du même produit sur prescription médicale. La même personne a la possibilité ou le risque de passer successivement ou simultanément d'un système à l'autre.

4. Une responsabilisation du consommateur

- décision prise par une personne bien informée d'une autoadministration de simvastatine, susceptible, sur la base des données scientifiques actuelles, de procurer un bénéfice probable, au prix d'un risque possible mais considéré comme négligeable, et d'un coût certain.

5. Une action de santé publique

– organisée comme telle par un partenariat original entre l'État, responsable d'une réduction du risque cardiovasculaire moyen de toute la population, les citoyens, promus responsables actifs de leur santé, et les professionnels de santé, entre autres les médecins et les pharmaciens.

6. Un choix des organismes payeurs

Afin de faire face à la prise en charge financière pour tous d'autres besoins vitaux (cancers, maladies neuromusculaires, immunologiques, inflammatoires), ces organismes pourraient s'alléger de l'extension coûteuse et croissante de la prévention médicamenteuse des facteurs de risque cardiovasculaires dont les définitions élargies ne correspondent plus aux principes des systèmes assurantiels : risque rare, risque grave et risque aléatoire

II – Les arguments pour et contre

Quoiqu'elle puisse surprendre les professionnels de santé de beaucoup de pays, y compris même au Royaume-Uni, la décision d'offrir librement en pharmacie un médicament hypocholestérolémiant comme la simvastatine 10 mg/jour, s'appuie sur un raisonnement médical complexe. Il prend en compte :

- un demi-siècle d'études observationnelles
- quinze années d'essais thérapeutiques contrôlés, randomisés sur les effets des statines dans la prévention des maladies coronariennes et cérébrovasculaires
- vingt années de pharmacovigilance.

II 1 – Les arguments « pour ». Ils se déclinent en quinze temps :

1. L'incidence des maladies cardiovasculaires comparée entre pays (études écologiques) et entre individus du même pays (études de cohortes) est significativement associée au taux de cholestérol total du plasma : elle est d'autant plus grande que la cholestérolémie est élevée, sans notion de seuil.
2. Cette association se résume ainsi : dans tous les pays, à tous les âges (sauf peut-être les plus avancés), et dans les deux sexes, on peut calculer qu'une augmentation de la cholestérolémie de 1 mmol/l est associée à une augmentation d'au moins 25 % de l'incidence des maladies cardiovasculaires.
3. L'incidence des maladies cardiovasculaires est simultanément associée à de multiples autres facteurs de risque que la cholestérolémie : biologiques (pression artérielle, glycémie, obésité androïde) et comportementaux (tabagisme, sédentarité, excès d'apports élémentaires, en particulier en graisses saturées). Ceux-ci influencent le choix des attitudes thérapeutiques.
4. L'incidence des maladies cardiovasculaires est surtout très étroitement associée à l'âge.
5. La baisse de la cholestérolémie plasmatique induite par la prescription quotidienne de statines (dont le produit de référence est la simvastatine à la dose de 40 mg/jour) entraîne une baisse de l'incidence des maladies cardiovasculaires. La réduction relative du risque avoisine 20 à 30 %, ce qu'en termes d'accidents évités se traduit par près de 70 à 100 accidents pour 1 000 personnes en 5 ans (5 % par an), quand le risque initial est très élevé.
6. La réduction du risque cardiovasculaire induite par certaines statines à certaines doses a été démontrée scientifiquement chez des personnes qui ont déjà une maladie cardiovasculaire, et chez celles qui ont un haut risque d'en faire une. Un haut risque cardiovasculaire (souvent défini par un « seuil » arbitraire de 1 %) résulte de l'existence d'anomalies biologiques et de comportements associés. Il croît avec l'âge.
7. La proportion des personnes à haut risque cardiovasculaire ayant des taux plasmatiques de cholestérol plus élevés que les normes choisies par les experts à un moment donné, est relativement faible dans une population (5 à 10 %). Mais la proportionnalité entre le risque cardiovasculaire et le niveau de cholestérol plasmatique existe aussi à l'intérieur des valeurs considérées comme normales. Les personnes qui se situent autour de la valeur médiane de la population à laquelle elles appartiennent sont beaucoup plus nombreuses que les personnes à haut risque. Donc ce large groupe, à risque intermédiaire, contribue plus au nombre total d'accidents cardiovasculaires d'un pays que les accidents qui surviennent le plus souvent dans le petit groupe des personnes à haut risque.

8. On peut prédire que faire baisser la moyenne du taux de cholestérol dans un pays fera baisser l'incidence des accidents cardiovasculaires et/ou retardera l'âge auquel ils apparaissent. On calcule que la baisse du nombre total d'accidents cardiovasculaires d'un pays pourrait être importante grâce à une stratégie « populationnelle » visant l'abaissement de la valeur moyenne de la cholestérolémie d'une population. Elle pourrait être compétitive par rapport à la stratégie médicale actuelle du dépistage et du traitement intensif des sujets à « haut risque », ou mieux elle la compléterait.
9. Puisque le taux plasmatique du cholestérol d'une population est associé aux apports alimentaires en graisses saturées, une modification appropriée et de l'offre alimentaire et des choix individuels, peut faire baisser la cholestérolémie de toute une population. On peut dire que la réduction de l'incidence des accidents cardiovasculaires suivra la baisse de la cholestérolémie moyenne de la population.
10. Les modifications des comportements individuels, en l'absence de changements drastiques de l'offre faite par l'industrie agroalimentaire et les circuits de distribution sont particulièrement difficiles à implanter. C'est une des explications données aux bénéfices insuffisants obtenus par des interventions individuelles sur les comportements alimentaires.
11. Un médicament hypocholestérolémiant sans danger, dont l'ingestion quotidienne serait intégrée dans les comportements quotidiens de tous, comme l'est le brossage des dents, pourrait être plus efficace et plus simple à manier pour abaisser la cholestérolémie moyenne d'une population que la sommation d'interventions individuelles sur les comportements alimentaires qui ne sont pas suffisamment efficaces sur la cholestérolémie.
12. Pour que cette approche médicamenteuse populationnelle s'applique, il faut organiser un accès simplifié à ce médicament hypocholestérolémiant. Il doit être considéré comme utile pour tous et sans danger pour tous. L'achat libre de ce médicament en pharmacie offre alors à tous les citoyens une possibilité d'abaisser simplement leur cholestérolémie.
13. Pour éviter de médicaliser la vie entière des gens, en particulier pendant la période de conception de la femme et pour n'intervenir qu'au moment où le risque est considéré comme important, on ne met en jeu cette stratégie qu'à partir d'un signal simple de risque cardiovasculaire, l'âge, choisi par consensus pour chaque sexe et dans chaque pays.
14. La réduction relative de la cholestérolémie par une dose de statine étant identique à tous les niveaux initiaux de cholestérol plasmatique, aucun bilan biologique particulier n'est nécessaire avant traitement et sous traitement, car aucun risque ne peut aujourd'hui être attribué à la dose du médicament hypocholestérolémiant choisie pour des consommateurs, dont on ne connaîtra ni la cholestérolémie initiale ni la cholestérolémie sous traitement.
15. La mesure préalable de la cholestérolémie et son suivi sous traitement sont d'autant moins utiles que les effets cardiovasculaires bénéfiques des statines impliquent peut-être d'autres effets que la baisse du cholestérol.

II 2 – Les arguments « contre »

Face à cet argumentaire, on peut plaider que la mise à disposition en vente libre dans les pharmacies du Royaume-Uni de simvastatine (10 mg/jour) ne répond pas exactement à une approche où les décisions médicales individuelles comme les choix de santé publique reposent sur des preuves: « Evidence-Based Medicine, Evidence-Based Public Health ». Les raisons de ne pas partager la décision de proposer la simvastatine (10 mg/jour) en OTC (Over-The-Counter) se résument ainsi.

1. Le choix d'une dose quotidienne de 10 mg de simvastatine ne correspond qu'à 70 % de l'efficacité hypocholestérolémiante de la dose de 40 mg utilisée dans les études de prévention de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire (Tabl. 1).

Tabl. 1 – Exemple de comparaison de l'efficacité des statines sur le LDL cholestérol en fonction de la dose quotidienne (%)

mg	10	20	40
Simvastatine	-28.3	-35	-38.8
Pravastatine	-20.1	-24.4	-29.7
Atorvastatine	-36.8	-42.6	-47.8
Rosuvastatine	-45.8	-52.4	-55

Jones P.H.
Am. J. Cardiol. 2003, 93: 152-160

2. Les effets de prévention cardiovasculaire étant proportionnels à la baisse de la cholestérolémie, on ne peut pas espérer exactement le même effet de prévention d'une dose de 10 mg de simvastatine par jour que celui démontré avec une dose de 40 mg par jour. Les résultats négatifs observés avec certaines doses d'autres statines (pravastatine) alimentent cette restriction.
3. À l'intérieur des doses usuelles de statines, et en particulier de 10 à 40 mg/jour pour la simvastatine, il n'a pas été possible de relier à la dose, l'incidence des effets secondaires bénins (douleurs musculaires) ou graves (myopathies), même si cette dépendance est démontrée à des doses supérieures (80 mg/jour) (Tabl. 2 et 3).

Tabl. 2 – Rhabdomyolyses mortelles dues aux statines rapportées aux États-Unis (octobre 1997 – décembre 2000)

	Nbre de prescriptions (millions)	Nbre de cas
Simvastatine	116	14
Pravastatine	81	3
Atorvastatine	140	6
Fluvastatine	37	0
Lovastatine	99	19

*Psaty B.M. et al
JAMA 2004, 292: 2622-2631*

Tabl. 3 – Incidence des hospitalisations pour rhabdomyolyses dues aux statines

Nombres de cas pour 100 000 patient-années

– Simvastatine	5 (0,6-18)
– Pravastatine	0 (0-11)
– Atorvastatine	5 (2-11)

*D.J. Graham et al
JAMA 2004, 292: 2585-2590*

4. La réduction de la dose quotidienne mise à disposition des consommateurs limite donc le bénéfice attendu, sans qu'une réduction du risque d'effet indésirable ne justifie ce choix puisque ce risque est considéré comme négligeable ou absent à la dose de 20 ou 40 mg par jour.
5. Faciliter l'accès des consommateurs à 10 mg/jour de simvastatine en officine ne propose donc pas un objectif d'efficacité identique à celui donné par l'application classique d'un dépistage biomédical, conduisant à une adaptation individuelle de doses de simvastatine allant de 5 à 40 mg en s'appuyant sur un suivi biologique et médical.
6. Une personne complètement informée devrait être tenue au courant

- des limites de l'efficacité du traitement induites par le choix de la dose offerte
- de l'existence d'autres méthodes de soins potentiellement plus efficaces, peut-être mieux adaptées à son cas personnel, mais plus contraignantes pour elle, et plus coûteuses pour la communauté

7. Les conséquences de l'offre en officine de 10 mg de simvastatine n'ont pas été testées sur l'utilisation du système de soins (effets indésirables, coprescriptions, prescriptions redondantes). Aucune étude pilote n'a été effectuée sur:

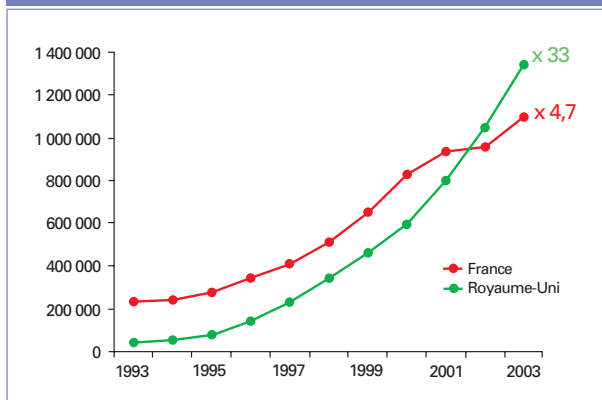
- la participation des usagers (premiers achats, renouvellements réguliers ou non)
- les conséquences possibles de cet accès libre à la simvastatine en pharmacie:
 - détection d'une réduction de morbidité et mortalité cardiovasculaire globale dans une région ou un pays, dans l'hypothèse où un nombre suffisant de personnes réussirait à abaisser suffisamment leur cholestérolémie de façon suffisamment poursuivie;
 - effets indésirables, les réels pouvant être dangereux et les supposés pouvant réduire l'observance, donc l'efficacité
 - doubles prescriptions d'hypocholestérolémiants, encore plus dangereuses dans les pays où sont beaucoup prescrits les fibrates
 - coprescriptions avec d'autres médicaments.

8. Les offres à venir de plusieurs molécules de la même classe thérapeutique (pravastatine, fluvastatine, atorvastatine) complexifieront massivement les demandes par les usagers, les offres par les dispensateurs, et les interventions de seconde intention par les médecins.

II 3 – Synthèse

Une explication possible à la décision prise au Royaume-Uni d'offrir le simvastatine 10 mg/jour en vente libre en officine est qu'elle pourrait résulter d'une analyse prioritairement économique. D'un côté, on a craint l'impossibilité financière pour un système de soins socialisé d'étendre à une trop grande portion de la population les conclusions des essais thérapeutiques randomisés. Comme le laissent penser les études observationnelles, la réduction pharmacologique de la cholestérolémie est bénéfique tout au long de l'échelle des valeurs du taux plasmatique de cholestérol observées dans les pays industrialisés. Les coûts du système médical classique (dépistage, examen médical, prescriptions périodiques, contrôles périodiques) sont prohibitifs quand on les applique à des millions de personnes. Le nombre croissant de prescriptions de statines et de dosages biologiques en France (Tabl. 4) et l'explosion des prescriptions de statines (Fig. 1) au Royaume-Uni, traduisent la mise en œuvre justifiée des résultats des études WOSCOPS, ASCOT et HBP qui montrent que la balance bénéfice/risque est de plus en plus favorable à un élargissement des prescriptions de statines, en dehors de celles fondées sur des seuils arbitraires de cholestérol ou de LDL cholestérol plasmatiques.

Fig. 1 – Coûts comparés de la consommation de statines en France et au Royaume-Uni



L'année 2005 peut être utilisée pour se préparer à un choix consensuel par les professionnels de santé et les citoyens d'une stratégie qui offre un rapport bénéfice/risque favorable, une utilisation optimale des possibilités de remboursement socialisé des dépenses de soins et un juste profit.

Tabl. 4 – Actes de biologie remboursés (Prescripteurs libéraux et salariés)

	2000	2001	2002	2003
Hémogramme	22.161.667	23.722.124	25.281.867	26.086.620
Cholestérol total (1,35_)	7.337.989	6.679.830	6.075.165	5.319.463
Triglycérides (2,70_)	6.901.268	6.354.825	5.825.209	5.139.981
EAL (14,85_)	4.668.465	6.471.832	8.007.995	9.217.142
Apo B	658.882	532.257	454.094	389.129
Apo A1	302.492	228.040	184.368	149.916
Glycémie	17.662.409	18.606.004	19.559.071	19.771.763
Hb A1C	2.343.411	2.865.267	3.395.856	3.839.538
Microalbuminurie	300.346	347.817	425.181	507.130

En conclusion, il est indispensable que l'éventuelle mise à disposition des consommateurs de statines en vente libre en pharmacie soit documentée pour les multiples personnes et groupes concernés et publiquement discutée.

III – Les points de vue éventuels des acteurs

III 1 – Le point de vue possible des pharmaciens

L'activité commerciale d'une officine et les profits qui la font vivre font porter une grande attention aux volumes délivrés, aux marges négociées (même aux marges « arrières »...) et à la satisfaction des consommateurs.

Sous réserve d'une rémunération raisonnable, l'éthique de la profession pharmaceutique l'oriente, en tant que profession de santé, vers une participation de plus en plus active à des actions de santé publique. Le professionnel a alors un objectif double de profits privés (officines, mais aussi laboratoires de biologie) et de participation à un service public.

Il peut, à l'intérieur de l'unicité de la profession de pharmacien, de l'évolution du rôle du pharmacien, exister des visions différentes entre l'Ordre, les enseignants, les différents syndicats, et les pharmaciens industriels, officinaux, biologistes, et les agents de l'État. Depuis près de trente ans, la profession hésite, coincée entre l'extension des domaines d'activité des grandes surfaces, le développement de la parapharmacie, le développement des alicaments, et la demande de santé incroyablement grande des consommateurs dont elle est souvent la première interface avec les professionnels de santé.

Un délistage de médicaments d'efficacité démontrée sur la mortalité et la morbidité, et d'utilisation continue pendant toute la vie, serait une grande première. La profession peut estimer les bénéfices financiers que le délistage de la simvastatine, puis des autres statines, puis d'autres médicaments, est susceptible de lui assurer. La profession peut aussi se diviser entre ceux qui ne verront aucun inconvénient à vendre, et ceux qui craindront l'encadrement minimal du délistage tel qu'il a été conçu au Royaume-Uni. Elle nécessite certainement une information et une large concertation à l'intérieur même de la profession, de manière à ce que les modalités de dispensation choisies (prescription médicale de produits brevetés, prescription médicale et droit de substitution de génériques, ou « automédication ») soient comparées. Un cadre éventuellement nouveau de bonnes pratiques, autocontrôlées et évaluées, doit être défini, comme c'est par exemple le cas en Australie.

III 2 – Le point de vue possible des médecins

La base même de la médecine est de faire un diagnostic, d'envisager un pronostic, de choisir un traitement adapté à la gravité du problème, et d'en suivre les résultats. Rien n'est plus emblématique que le traitement au long cours de l'hypertension artérielle ou de l'hypercholestérolémie pour illustrer le rôle des médecins dans le dépistage et la prévention des maladies, par la prescription de traitements médicamenteux chroniques (chimio-prévention). Les instruments de diagnostic sont peu coûteux et donnent des résultats fiables, quoique leur variabilité ne soit pas toujours bien prise en compte, ce qui introduit à la fin des excès de traitement (faux positifs) et des insuffisances de traitement (faux négatifs). Le suivi est une médicalisation pour toute la vie. Il est fondé sur la répétition périodique du test diagnostique initial pour suivre les résultats du traitement. L'analyse des effets secondaires éventuels, le diagnostic d'une iatrogenèse rare, le dialogue pour faciliter l'observance du traitement par le patient : les fondements de la pratique médicale généraliste sont illustrés.

Une approche ne passant plus par le médecin traitant

heurte de plein fouet la tradition médicale. Même si la prise en compte du débordement des possibilités de prise en charge et si certains concepts de santé publique suggèrent d'autres méthodes de prise en charge moins médicalisées, les considérations financières sur les choix qui peuvent être faits auront un impact sur la réaction des médecins. La perspective d'une diminution éventuelle de leurs activités usuelles persistera, en parallèle avec la difficulté d'accepter les transferts de responsabilité sur d'autres professionnels, ici les pharmaciens, là les infirmiers.

III 3 – Le point de vue possible des spécialistes

Les biologistes ne peuvent en général se contenter d'une mesure grossière, comme la cholestérolémie, pour définir un profil lipidique justifiant un traitement. L'absence de mesure du paramètre le plus simple qu'est la cible du traitement (la cholestérolémie) peut paraître extravagante. Scientifiquement, elle ne l'est pas si l'on admet que l'efficacité des statines peut être due à des mécanismes d'actions différents de ceux liés aux protéines (action anti-inflammatoire, antiproliférative, de stabilisation de plaques). Les cardiologues, diabétologues, neurologues n'ont pas l'entraînement du raisonnement sur les facteurs d'amont atteignables avant les contacts avec le corps médical. Leur participation est de plus en plus active dans la prise en charge après un accident lié à la pression artérielle ou à la cholestérolémie, favorisé par le diabète et le tabagisme et survenu au niveau coronarien, cérébral, artériel ou rénal. Cette prévention après l'accident caractérise leur activité professionnelle.

Au total, le délistage de tout médicament réduisant la morbidité et la mortalité cardiovasculaire par une utilisation au long cours peut aussi bien être perçu comme une amputation inacceptable des activités médicales les plus classiques, que comme l'addition d'une activité de soins préventifs nouvelle, transférée des médecins aux pharmaciens.

Les recouvrements sont possibles entre deux systèmes parallèles. Tout comme l'éventuel transfert d'activités, ils nécessiteront une concertation entre les différentes professions de santé : médecins généralistes, médecins spécialistes, biologistes, médecins et pharmaciens, pharmaciens d'officine. Encore faudrait-il que les deux groupes professionnels aient été bien avertis d'une vision santé publique de la prise en charge des facteurs de risque vasculaire susceptible de différer de leur enseignement antérieur et de leurs habitudes actuelles et qu'ils aient analysé les pressions commerciales qui se sont exercées sur eux et qui vont changer de stratégie avec le changement de partenaires industriels.

III 4 – Le point de vue possible des usagers

Le terme « patients » ne peut plus être ici utilisé. On discute en effet l'offre à des personnes en bonne santé de choisir ou non des opportunités nouvelles pour mieux prévenir leurs soucis ultérieurs de santé. Le délistage d'un médicament hypocholestérolémiant, le rendant disponible à beaucoup de personnes, sans la barrière préalable de l'examen biologique et de la visite médicale précédant une prescription, peut être considéré comme un effort d'autonomisation des citoyens vis-à-vis de leur santé (« patient empowerment »).

Il faut trouver les moyens de donner une information objective, fondée sur des preuves scientifiques et compréhensibles par tous, sur ce que peut être l'offre d'hypocholestérolémiants en officine. Cette offre sera perçue par une partie des personnes concernées comme inquiétante: contrainte quotidienne, effets secondaires (douleurs musculaires), rares accidents. Elle sera perçue comme attrayante par d'autres qui sont déjà demandeurs d'automédication au long cours dont ni l'efficacité ni la sécurité ne sont démontrées par comparaison aux travaux scientifiques menés avec les statines (déhydroépiandrostérone, omegas 3, vitamines etc.): croyance dans la disparition des maladies coronariennes et cérébrovasculaires grâce aux médicaments. L'idée même de faire payer un demi-euro à un euro par jour pour la santé par des personnes culturellement préparées à ne rien payer peut empêcher toute croissance d'un secteur « libre ». Au Royaume-Uni comme en France, l'effet financier inverse de celui attendu pourrait être obtenu en encourageant les demandes faites au médecin de prescrire des statines dans le système de remboursement actuel des deux pays.

La question a deux versants: payer pour la réduction de 10, 20 ou 30 % des accidents cardiovasculaires d'un côté, et payer en déséquilibrant totalement la prise en charge de maladies encore plus douloureuses et en attente de traitements (cancers, maladies neurologiques, maladies immunologiques).

Des préférences individuelles s'exprimeront donc, avec l'énorme risque que l'influence exercée sur les personnes en situation d'incertitude ne soit que le reflet des prises de position catégorielle des personnels concernés: des médecins méfiants, des pharmaciens intéressés, des caisses d'assurance maladie et des mutuelles hésitantes, un État faible.

III 5 – Le point de vue de l'État

III 5.1 – Le libéralisme absolu

- L'argumentaire développé au Royaume-Uni, et peut-être aux États-Unis en 2005, du rapport bénéfice/risque favorable de 10 mg de statine quotidiens pour la cible considérée (homme de 55 ans, femmes de 65 ans) est accepté sans opposition majeure.
- Les prix sont librement fixés par les fabricants et les distributeurs selon les règles usuelles de l'offre et de la demande.
- Le professionnalisme des fabricants et des distributeurs garantit à lui seul l'information du consommateur.
- Le consommateur informé, en fonction de ses priorités personnelles, et de sa perception des risques, soit liés aux maladies (bénéfices du traitement), soit liés aux médicaments (risques du traitement), investit quotidiennement une certaine somme de son propre argent pour éviter les maladies coronariennes et cérébrovasculaires, au même titre qu'il investit dans l'achat de nourriture, de vêtements, de loisirs. La statine est un bien qui circule librement comme les autres, jusqu'à en oublier le mécanisme d'action.

Le rôle de l'État se réduit à valider le rapport bénéfice/risque favorable pour les consommateurs dans le circuit de vente proposé.

Aucune étude prospective spéciale n'est mise en place. Les chiffres de vente sont connus, les profits d'acheteurs sont étudiés, ne serait-ce que dans les plans de marketing. Les effets secondaires ayant été considérés comme rarissimes ne sont pas recherchés et donc ne sont plus détectés. Les bénéfiques, s'ils existent, se situeront à l'intérieur de la baisse encore prévisible de l'incidence corrigée par l'âge des décès et des maladies cardiovasculaires, sans que jamais une fraction particulière de cette baisse puisse être attribuée à l'accès libre aux hypocholestérolémiants, tant sont multifactoriels de tels phénomènes.

La prise en charge des traitements par les individus eux-mêmes limitera l'extension sans fin des examens biologiques et des prescriptions thérapeutiques remboursés, induits par l'abaissement incessant des valeurs dites « normales » par les experts. Des choix et des investissements individuels réduiront l'incidence de maladies graves (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) aussi bien que la prise en charge par la solidarité nationale des pratiques médicales

actuelles. Les coûts quotidiens seront bien inférieurs aux coûts de la nourriture, ou du tabac. Le citoyen raisonnablement informé, vivant dans une économie favorable, n'a aucune difficulté réelle d'accès à la « chimioprévention du cholestérol ». En ne mesurant rien, on est sûr de n'avoir ni angoisse, ni donnée sur les conséquences de ce délistage sur le fonctionnement et les coûts du système de soins. On reste ainsi conforme à la tradition d'impuissance publique, qui ne se révélera que lors d'une crise.

III 5.2 – Le rejet absolu de l'accès direct des consommateurs aux hypocholestérolémiants en pharmacie

Les arguments hostiles à cette proposition, qui ne manqueront pas d'être développés, sont totalement pris en compte.

- a. La prescription d'un hypocholestérolémiant sans mesure préalable de la cholestérolémie et sans suivi de la prescription sur la cholestérolémie semble inacceptable à trop de professionnels
 - b. Les doses de traitement proposées, trop faibles, ne conduiront pas chez chaque personne au niveau souhaitable, le plus bas possible, des valeurs de la cholestérolémie. Cette baisse étant raisonnablement l'explication de la réduction des maladies cardiovasculaires, son insuffisance altère le rapport bénéfice/risque (Tabl. 4)
 - c. L'incidence des effets secondaires n'est pas négligeable en nombre, compte tenu des millions de personnes exposées pendant des dizaines d'années. On considère que même les effets secondaires observés sous placebo de statine sont une vraie difficulté pour le consommateur. Ils peuvent créer un besoin nouveau de consultation médicale, même en l'absence de réalité organique. Le personnel soignant devra donc être entraîné à faire face à une plainte nouvelle, attribuée sans preuve à un traitement démarré et suivi sans les outils habituels de diagnostic et de traitement.
 - d. L'incidence des accidents graves (myopathies et peut-être tendinites) est d'autant plus faible que la dose reçue est faible, tout en étant efficace. Néanmoins, les accidents rares sont vraiment graves (Tabl. 5 et 6). Ils peuvent conduire à des errements diagnostiques et thérapeutiques dangereux chez des personnes insuffisamment informées sur les médicaments qu'elles prennent (associations dangereuses), surtout si les médecins ne sont pas prévenus
- de cette utilisation au long cours d'un médicament sans prescription médicale. Par ailleurs, des plaintes sous traitement, réelles ou imaginaires, seront fréquentes et transformeront un certain nombre de consommateurs en consultants. Apparemment, l'utilisation généralisée d'aspirine (100 mg/jour) à partir d'un certain âge, n'est pas discutée de la même façon par crainte d'effets secondaires hémorragiques de gravité variable. On admet implicitement que l'utilisation de la simvastatine 10 mg/jour est moins dangereuse que l'aspirine 100 mg/jour. On peut penser aussi que l'absence d'enjeux financiers autour de cette dernière ne stimule ni la réflexion ni les efforts pour attirer le consommateur.
- e. Alors même que le système social français assure une égalité d'accès aux soins, cardiovasculaires en particulier, identique pour toutes les catégories socioprofessionnelles, il persiste encore de forts gradients sociaux et géographiques de mortalité cardiovasculaire. Celle-ci est d'autant plus élevée que la situation sociale ou culturelle est plus mauvaise. Le développement d'une automédication efficace touchera préférentiellement les personnes qui font de leur santé une priorité, qui ont le temps, la culture et les moyens pour le décider. Ils sauront trouver localement le contact idéal pour une dispensation bien faite du médicament. Cette mesure a toutes chances de faciliter la persistance, voire l'aggravation des inégalités sociales de santé cardiovasculaire. S'il n'y a pas de suivi scientifique des effets d'une mesure de délistage, les effets adverses peuvent s'installer à bas bruit, n'être découverts qu'avec retard et l'effet social est un effet secondaire.
 - f. Cet ensemble qui vise à offrir aux usagers des molécules hypocholestérolémiantes découvertes sur des intervalles de temps de plus de vingt ans, certaines encore protégées par des brevets, d'autres déjà ou bientôt disponibles en génériques, et d'autres disponibles librement à doses faibles, peut être considéré comme **le résultat de stratégies commerciales, et non pas de stratégies de soins**. On s'éloigne de la découverte de médicaments originaux, de la prise en charge des maladies, pour créer et élargir le plus possible un marché libre de médicaments. Celui-ci répond à l'attente de certains consommateurs, en particulier de ceux qui déjà utilisent ces médicaments sans efficacité démontrée scientifiquement qui sont largement offerts dès maintenant en vente libre.

- g.** La multiplication du nombre de molécules de la même classe thérapeutique qui seront ensuite mises à la disposition des consommateurs, engendrera des confusions, des coprescriptions, des compétitions et des publicités qui rendront chaotiques les achats des usagers.
- h.** La prise en charge des 5 à 10 % de personnes, voire plus, qui relèvent vraiment d'une prise médicamenteuse consciencieuse et difficile du fait des composantes génétiques comportementales, ou environnementales spécifiques de leur maladie ne sera pas facilitée par la diffusion d'un traitement standard qui évitera de chercher plus loin, là où il le faudrait. L'approche pour tous risque de nuire à l'approche nécessaire pour certains.
- i.** Les régimes conseillés, déjà peu suivis, le seront encore moins grâce à la liberté donnée par l'assistance pharmacologique. Les conséquences propres à l'excès de nourriture moderne risquent de s'en trouver amplifiées (poids, sédentarité) alors qu'elles peuvent avoir des effets cardiovasculaires nocifs, indépendants de ceux de la cholestérolémie.

III 5.3 – La mise en place d'une nouvelle politique de santé

L'objectif est de réduire de manière efficiente l'incidence des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires en France. Celle-ci est fonction de l'âge, actuellement considéré comme un élément majeur non modifiable. L'étape intermédiaire passe par la réduction de la cholestérolémie moyenne de la population, selon les concepts de l'épidémiologie anglaise, mais en oubliant que ces concepts avaient pris soin d'exclure du raisonnement la prise de médicaments. La mise en place d'une action de santé publique encourageant les hommes de plus de 55 ans (par exemple) et les femmes de plus de 65 ans (par exemple) à prendre quotidiennement leur statine, en lisant le journal avant le dîner, devrait faire deux démonstrations. La première, en moins de cinq ans, que la cholestérolémie moyenne de la population cible a diminué, ce qui sous-entend une participation forte de toutes les personnes concernées à l'achat de statines, et une bonne observance au long cours. La seconde, en une dizaine d'années, que la baisse de l'incidence des maladies cardiovasculaires s'accroît dans les tranches d'âge visées, par comparaison, à une population contrôle. Est-ce faisable ? L'importance de l'enjeu est exprimé par les chiffres suivants. Entre 60 et 84 ans, il y a eu en 2000 près de 44 000 hospitalisations pour maladie coronarienne aiguë et près de 40 000 hospitalisations pour

accident vasculaire cérébral thrombotique. Il y a eu 22 000 décès par cardiopathies ischémiques et 17 000 décès par maladies cérébrovasculaires. Il est facile de réaliser l'ampleur des bénéfices attendus, dans des hypothèses de réduction relative du risque de 10 à 30 %, de calculer les coûts, et de prendre différents points de vue. Une analyse médico-économique fine est indispensable, avec plusieurs hypothèses concernant l'observance (durée du traitement par personne) et la couverture populationnelle.

IV - Conclusions générales

La décision anglaise de distribuer en vente libre dans les pharmacies la simvastatine à la dose de 10 mg/jour doit-elle être mise en œuvre en France ? Il est possible d'envisager plusieurs réponses, mais aucune ne se conçoit sans une information préalable, honnête et complète, de tous les Français ou de leurs représentants.

Au moins cinq politiques de santé différentes peuvent être proposées.

1. Laisser-faire total de l'offre et la demande. On considère que l'État n'intervient pas sur les comportements des consommateurs, y compris les consommateurs de soins. Sa responsabilité n'est pas plus engagée sur le plan de la qualité ou sur le plan de la sécurité qu'elle ne l'est actuellement sur les médicaments auto-utilisés brièvement. Les méthodes d'implantation utilisées au Royaume-Uni (et peut-être aux États-Unis) peuvent être transférées à l'identique en France, en sachant que l'on peut bénéficier à tout moment d'un signal favorable ou défavorable venu de l'expérience antérieurement acquise dans d'autres pays.

2. Aménagement des choix faits au Royaume-Uni. Ces aménagements peuvent remettre en cause le choix de la dose de 10 mg de simvastatine. Ils peuvent porter sur la mise en place de conditions de dispensation en officine qui soient spécifiques à la France : auto-questionnaire et transmission électronique de son résultat, dosages de cholestérol, accompagnement par des actions d'éducation. Un encadrement plus ou moins strict et plus ou moins précis du passage de la simvastatine en OTC peut être mis en place, et une politique réfléchie vis-à-vis des suivantes.

3. Refus de l'approche choisie au Royaume-Uni Les bases de ses refus peuvent être les suivantes : 1^{er}. Une situation épidémiologique différente du fait d'un risque cardiovasculaire moindre 2^e. des faiblesses « a priori » qui ont été revues dans ce rapport ; 3^e. une réaction majoritairement hostile des acteurs de soins concernés quand ils auront été informés (usagers, médecins généralistes et spécialistes, biologistes et pharmaciens). Ces réactions des acteurs concernés doivent être analysées indépendamment du phénomène scientifique en rendant publiques les conséquences financières prévisibles pour les uns et les autres : industriels du médicament, génériqueurs, distributeurs, dispensateurs, usagers, professionnels de santé, organismes payeurs. 4^e. refus par principe d'une sortie cachée hors du système assurantiel des traitements médicamenteux des facteurs biologiques de risque, parce que leur extension empêche de continuer à parler de risque aléatoire, rare et grave.

4. Étude préalable de faisabilité et d'acceptabilité dans une région française, sur un intervalle de deux ans, dans des conditions superposables à la pratique anglaise. Cette implantation pilote nécessite une concertation entre tous les acteurs de soins concernés, en particulier avec une formation spécifique complète et des pharmaciens et des médecins pour qu'ils réalisent pleinement le changement entraîné dans leurs habitudes et les représentants des usagers dans des régions volontaires pour détecter les points forts et les points faibles de cette approche en France :

- taux de couverture atteint dans la population visée et observance ;
- acceptabilité par les usagers et les personnels de santé ;
- recensement des incidents et accidents ;
- évolution des prescriptions de statines ;
- voire ensuite, un suivi de la morbidité et mortalité cardiovasculaire de la région dans une étude avant-après, avec éventuellement régions contrôles, sur un intervalle d'au moins cinq ans. Les quatre régions pourvues de registres des maladies cardiovasculaires seront particulièrement utiles.

5. Même approche qu'en 4, avec un objectif volontariste de couverture de plus de 60 % de la population cible, dans un concept de réduction de la cholestérolémie moyenne d'une population. La décision de distribuer librement dans les pharmacies un traitement peu coûteux (0,5 € par jour) pour abaisser le niveau moyen de la cholestérolémie de la population mesurée sur un échantillon

représentatif avant l'action et après l'action, se rapprocherait d'une décision de recommander une vaccination. Une telle décision serait dominée par la quasi-certitude qu'une réduction de 10 à 30 % des hospitalisations et des décès pourrait être obtenue en population générale, ce qui compte tenu des nombres donnés sur les séjours dans le PMSI et les taux de décès corrigés par l'âge du CapiDC représenterait des milliers de vie sauvées, et des milliers d'années de vie en bonne santé épargnées, au prix d'un risque minime avec une dose (10 mg/jour) éloignée de celle qui donne une certitude de rhabdomyolyse (80 mg/jour) et produirait 70 % de l'efficacité de la dose (40 mg/jour) utilisée dans les essais thérapeutiques randomisés chez les sujets à haut risque cardiovasculaire. Il faudrait trouver les moyens d'information nécessaires pour que la population s'approprie les recommandations, trouver les incitations financières pour maintenir l'égalité des chances entre les citoyens, prévoir la compensation financière de l'aléa thérapeutique induit par une recommandation des pouvoirs publics.

La mise en place d'une incitation générale ciblée sur toute une région nécessite de multiples canaux d'information, et une information personnalisée portée par les personnels de santé. L'information doit être suffisamment objective sur le rapport bénéfice/risque favorable escompté, en soulignant que les résultats déjà obtenus l'ont été dans un contexte expérimental différent, et suffisamment attractive pour que l'objectif, la réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire, soit bien compris et mesurable dans un délai de cinq ans.

Il s'agit alors d'un vrai plan de santé régional visant la réduction du risque cardiovasculaire de la population cible par une action de santé publique reposant sur des incitations à la consommation de simvastatine 10 mg à partir d'un certain âge chez l'homme et la femme, et en l'absence des contre-indications délistées par le pharmacien.

Des « conférences santé citoyennes » pourraient être organisées dans différentes régions de France pour contribuer soit à aider la décision ou soit à en faire connaître les raisons. **La simvastatine 10 mg/jour n'est que le tout premier exemple de ce que la montée des découvertes scientifiques, les forces commerciales et les choix sociaux préparent pour les pays industrialisés au début du XXI^e siècle.**

FDA advisory committee votes against recommending approval of OTC Mevacor Candace Hoffmann

01/14/2005

On Friday, an FDA advisory committee voted against recommending that the US regulatory agency approve Merck's and Johnson & Johnson's application to sell Mevacor without a prescription, The Washington Post and other news sources report.

The advisory panel said that Merck's studies had not adequately shown that people could safely use the drug without the help of a doctor, the news sources report. Only 10 percent of patients who opted to take Mevacor in the trial met the "strict guidelines on the label," as reported in The Washington Post. Merck, however, said that its research did show that people made the right choices in using Mevacor, based on the drug's labelling.

"In Merck's actual use study, the majority of participants said they needed more information to make a decision about whether to take Mevacor, but one third of all Mevacor users didn't know their cholesterol levels and still took the drug," said Daiva Shetty, who works with the FDA's division of over-the-counter drug products, CBS MarketWatch reports. Shetty said that in the study, over half of those taking the drug had at least one contraindication to its use.

Shetty also noted that if Mevacor is available without a prescription, it is likely to be used by those who don't need the drug, or by those who shouldn't take the drug, such as "women of child-bearing age, people with contraindications, and by people with low risk or no risk of heart disease."

Some panel members did say however, that if a system were in place allowing Mevacor's sale "behind the counter," where it could only be accessed by a pharmacist, they may have voted to recommend its approval for OTC sale, as reported in Morningstar. Merck's other statin, Zocor, is sold "behind the counter" in Britain, CBS MarketWatch reports.

Merck/Johnson & Johnson spokesman Tony Plohoros said that the drugmaker would continue to work with the FDA to seek Mevacor's availability without a prescription, as reported in Morningstar. "We continue to believe in the benefits of Mevacor...as an over-the-counter medication to help lower cholesterol and contribute to overall public health," he said.

Reference Articles

- Merck, J&J's Mevacor needs doctor prescription, FDA panel finds (Bloomberg)
- Cholesterol drug could be overused, FDA - (CBS MarketWatch)
- FDA panel rejects over-counter Merck cholesterol drug - (CBS MarketWatch)
- FDA foils Merck's OTC drug plan - (CNN Money)
- US advisers reject non-prescription Merck drug - (Financial Times)
- What drug should be next to go over the counter? - (Forbes)
- FDA panel rejects Merck/J&J plan to offer OTC statin - (Morningstar)
- FDA panel rejects Merck drug move - (TheStreet.com)
- Panel rejects drugstore sales of cholesterol drug - (Washington Post)

REMERCIEMENTS

Je remercie toutes les personnes qui m'ont donné des renseignements ou des opinions au moment de la réflexion qui a conduit à la rédaction de ce rapport : M. Bami, B. Roche-Apaire, C. Blum-Boisgard, A.-L. Le Faou, B. Serradour, P.-h. Passa, J. Bloch, C. Jestin, N. Postel-Vinay, H. Maisonneuve.

Je remercie très chaleureusement le P^r Jacques Drucker (Ambassade de France à Washington) et le Docteur Joëlle Lescop (Montréal) qui ont organisé mes contacts nord-américains, et le Docteur Malcolm Law (Londres).

Je remercie Madame J. Schlama d'avoir préparé ce manuscrit et de m'avoir aidé dans la recherche bibliographique.