Les Possibles — No. 24 Été 2020

Essentiels, les médicaments ? Comment la Covid-19 a mis en lumière ce besoin, comment l'industrie pharmaceutique a contribué à la pénurie, que faire demain ?

vendredi 26 juin 2020, par Michel Thomas

La pandémie due au SRAS cov2 et l'explosion dans nos pays de formes graves de la Covid19 a mis en évidence de façon aiguë les ruptures d'approvisionnement de certaines des molécules les plus essentielles, en particulier dans les services de réanimation. Cette situation n'est pourtant pas nouvelle : depuis 2015, des vaccins pour protéger les enfants, comme le BCG, des spécialités de vaccins contre diphtérie, tétanos, coqueluche, polio avaient été en rupture. Depuis 2018, des pénuries de médicaments avaient été vécues et signalées : de 44 produits en 2008 à 868 en 2018.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, a chiffré ces tensions d'approvisionnement de médicaments : multipliées par 20 en dix ans. Avant même l'apparition de la Covid 19, le 19/09/2019, un communiqué du gouvernement rapportait une réunion avec le LEEM (le syndicat des industriels du médicament). Injonctions, décisions, prévision de sanctions et plan d'action y avaient été définis. « *Cette situation doit s'améliorer rapidement, pour pallier ces manques et ruptures ainsi que la constitution de stocks de sécurité…* Une explosion épidémique qui ne pouvait que se produire tôt ou tard ne pouvait que rendre hautement critiques ces insuffisances.

Qu'est-ce qu'un médicament essentiel ?

La pharmacopée française est pléthorique. Plus de 4000 molécules sous quelque 10 000 produits et formes disponibles sur le marché. Alors que la mémoire des prescripteurs ne va guère, dans le meilleur des cas, à plus de 100 produits. Les médicaments sont bien sûr utiles et nécessaires, mais pas tous. Tous les médicaments ont ou peuvent avoir des effets secondaires. Certains médicaments, y compris les plus prescrits, peuvent être inutiles, voire dangereux. Comment, dans cette pléthore, distinguer les médicaments essentiels ? Cette tâche a été entreprise par l'OMS dès les années 1970 pour aboutir à une liste limitée mais non exclusive de médicaments essentiels (la LME), médicaments définis comme les plus utiles pour les pathologies prévalentes, la liste devant être périodiquement révisable et surtout concertée, et faite de produits disponibles et accessibles au plus grand nombre. Les premières listes de médicaments essentiels en comptaient moins de 300. Les listes ont ensuite été mises à jour mais toujours en centaines et non en milliers. Ciblées sur les pays du tiers-monde, confrontés alors aux manques et aux fléaux, les premières listes ont contribué aux réductions de la mortalité, de la morbidité et des gains en espérances de vie (autour de 15 ans en moyenne). L'OMS a très vite incité les pays industrialisés à établir leur propre liste de médicaments essentiels. À ce jour, seule la Suède a, dès 1996, publié sa première LME, la « kloka listan » (liste sage) du comté de Stockholm. Encore partielle, elle comportait 143 molécules. Complétée, elle en comprenait 260 en 2013 et 291 en 2016. Avec de gros moyens de popularisation chaque année, l'adhésion à ces recommandations a atteint 90 %, avec, en prime, une meilleure efficacité thérapeutique et moins d'effets secondaires. La liste est l'objet d'une mise à jour périodique. En France, dès les années 1980, Maurice Rapin, professeur au CHU Henri Mondor à Créteil, avait publié un livre-guide intitulé « les 200 médicaments essentiels » [1]. En 2008, une liste établie par l'AFSSAPS pour permettre « à la population de survivre en cas d'épidémie grippale majeure » comportant 468 molécules, mise à jour en 2013 avec 498 molécules, est restée totalement confidentielle. Malgré plusieurs rapports officiels en 2012, 2013 et 2014 préconisant de réaliser « comme en Suède » une liste de médicaments essentiels, rien ne se fit. C'est dans ce contexte que, suggéré par le groupe Princeps [2], fut effectué au sein de la Société nationale française de médecine interne (SNFMI) puis du département de Médecine générale de la faculté de médecine de Bobigny, un travail visant à établir une telle liste publiée en 2013 [3], ensuite validée par plus de 100 internistes français. Le travail avec les généralistes a abouti à des listes communes internistes-généralistes de 143 puis 151 molécules. Présentées dans divers congrès de la SNFMI, elles ont fait l'objet de trois thèses, et ont bénéficié d'une certaine exposition médiatique

(France Inter, « Science et Vie ») mais ont été refusées pour publication par les deux principaux journaux français de médecine. Ce sujet ayant toujours été abordé durant les 8 colloques organisés de 2012 à 2019 par Princeps, il avait été noté avec satisfaction que dans la loi santé de janvier 2016, mission était confiée à la HAS d'établir des listes de médicaments *préférentiels*. Malheureusement cette tâche a été « oubliée », abandonnée par la HAS et en 2020 rien n'a été fait. Le poids du LEEM y est-il étranger ?

Les responsabilités de l'industrie pharmaceutique

C'est peu dire que l'industrie ne s'est pas montrée enthousiaste face aux médicaments essentiels. Il faut se rappeler que, depuis bientôt 50 ans, aucun progrès médicamenteux majeur n'a été effectué. Les antibiotiques et les anti-inflammatoires stéroïdiens ne se découvrent pas tous les jours ! Aussi, au XXIe, siècle la grande majorité des médicaments essentiels est tombée dans le domaine public, donc génériquée ou génériquable. Très peu de produits représentant un apport réellement majeur ne sont sortis des laboratoires des firmes ni même de la recherche publique, largement utilisée par l'industrie à qui elle ne coûte rien. Les grands laboratoires se sont rabattus sur la recherche de « l'innovation », phénomène déjà ancien mais qui est devenu totalement dominant.

Après l'apparition de la première LME dans les pays du tiers-monde, sitôt les premiers progrès enregistrés, dès les années 1990, l'industrie pharmaceutique et tous ses affidés ont ainsi inondés ces pays de produits tout aussi innovants les uns que les autres, évidemment de plus en plus chers, aux effets à la fois bénéfiques pour certains, indésirables et toxiques pour nombre d'entre eux, aboutissant à une mise en échec de la LME.

Dans les pays développés, l'opposition des grandes firmes aux médicaments essentiels a été constante, influençant dans un sens négatif les politiques publiques. Le poids financier de ces entreprises est bien entendu considérable. Faut-il rappeler que ce sont elles qui réalisent, de toutes les industries, le plus grand taux de profit…

Et pour de tels profits, il faut produire au plus bas coût, ce qui a entraîné la délocalisation de la fabrication de la plupart des produits actifs de base en Chine ou en Inde. Il faut aussi vendre, vendre le plus cher possible, en modulant les prix selon les capacités de paiement des produits dans les différents États. L'exemple du sofosbuvir, traitement de l'hépatite C, un des rares réels progrès de ces dernières années l'a bien illustré.

Il faut également convaincre les médecins, les pouvoirs publics, voire la population, que les nouvelles molécules hors de prix sont dotées d'une efficacité remarquable, ce qui n'est pas, et de beaucoup s'en faut, toujours le cas. L'embellissement des essais thérapeutiques est devenu un art pour les firmes qui organisent et payent l'essentiel de ces essais pour lesquels l'abandon de la propriété intellectuelle est en règle demandée aux médecins participants. Ces techniques d'instrumentalisation des essais contrôlés randomisés, comportent la comparaison d'un nouveau produit avec un placébo alors qu'existe un traitement de référence, des essais de non-infériorité comparant une nouvelle molécule à un traitement déjà validé avec le risque d'être moins efficace, l'utilisation de critères intermédiaires à la place de critères cliniques, la non-publication des essais négatifs, la confusion entre différence statistique et intérêt clinique, la conclusion positive d'un essai négatif sur le critère de jugement principal, etc. Le détournement de cette méthodologie par l'industrie avec ces techniques d'embellissement a contribué à dévaloriser les essais contrôlés randomisés qui sont la démarche usitée pour tester une molécule et en montrer (ou non) l'importance et sa possible appartenance aux médicaments essentiels.

Que faudrait-il faire pour s'en sortir ?

La crise que nous vivons encore a mis en avant des solutions du type de l'évidence qui ont paru dans les paroles présidentielles initiales pouvoir s'imposer.

Relocalisation en France ou au moins en Europe de la production des produits de base est bien sûr nécessaire et d'abord pour les ME, mais rien ne se fera sans luttes, car une telle mesure, pour évidente qu'elle apparaisse, obèrerait un peu les profits…

Nécessité en France comme en Suède d'une LME réelle et limitée, et au grand minimum que les listes de « médicaments préférentiels » prévus par la loi de janvier 2016 voient rapidement le jour. Les médicaments de plus en plus nombreux et de plus en plus chers, à défaut d'être le plus souvent plus efficaces, ne sont-ils pas un bien commun qui devrait relever d'une économie sociale et solidaire, et non un produit marchand relevant de l'offre et la demande exacerbées par la concurrence, la publicité et des liens d'intérêts étroits ?

Le contrôle des brevets, l'exploitation des licences se doit de relever d'un domaine public, capable de réaliser une recherche, une pharmaco vigilance et même des essais thérapeutiques indépendants des firmes.

Hors ces mesures, il y a beaucoup à craindre que le prochain orage (épidémique ? écologique ?) que nous aurons à affronter se révèle bien plus délétère.

Remerciements : l'auteur remercie les membres du groupe Princeps, particulièrement O. Brixi pour les données sur les pays en développement, et A. Siary pour l'analyse des dérives des essais thérapeutiques.

Notes

[1] Maurice Rapin et coll, les 200 médicaments essentiels Flammarion -Sciences, 1ére édition 1980, 2éme édition, 1981.

[2] O. Brixi médecin épidémiologiste santé publique, M. Doré généraliste enseignant, M. Michot médecin vasculaire DIU Ethique, F. Pesty pharmacien expert indépendant, JC Salomon, directeur de recherche honoraire CNRS, A. Siary généraliste enseignant et M. Thomas.

[3] M. Thomas, Ph Arlet, O. Aumaitre et coll, « Les 100 médicaments essentiels, une approche de médecine interne », *Rev. Med. Int.*, 2013, 34 : 460-464.