

Tous les médicaments d'une même classe sont-ils interchangeables ?

La recherche d'une réduction des coûts de prescription médicamenteuse est partout à l'ordre du jour. En France les médecins sont invités à prescrire des génériques, et les pharmaciens ont reçu un droit de substitution. Le résultat économique en est encore incertain. Au Canada (Colombie Britannique), et dans d'autres pays, l'approche est celle d'un remboursement sur la base du médicament le moins cher à l'intérieur d'une même classe. Elle a entraîné, à court terme, une réduction importante du coût des prescriptions, de 38% pour les 4 classes médicamenteuses concernées (anti-H2, IEC, AINS, dérivés nitrés)

Mais tous se posent des questions sur l'impact de ces mesures sur les patients:

- a-t-on des données concernant l'influence de la présentation d'un médicament sur son efficacité clinique ?
- En d'autres termes, le changement de présentation peut-il créer des problèmes d'acceptabilité ?
- a-t-on des données fiables comparant l'efficacité (en terme de morbidité et de mortalité) et les effets secondaires des médicaments à l'intérieur d'une même classe thérapeutique ?

Parmi les aspects non spécifiques des médicaments, une équipe hollandaise¹ a étudié l'influence de la couleur d'un médicament sur son efficacité clinique. Six essais, de qualité variable, ont été trouvés dans la littérature. Ils concernaient surtout des effets sédatifs ou analgésiques, comparant soit placebos entre eux, soit placebo vs produit actif. Globalement les auteurs concluent que, parmi les couleurs, le rouge, le jaune et l'orange sont associés à un effet stimulant, le bleu et le vert à un effet sédatif, et que cela influe sur l'action du placebo. Un essai en crossover sur 24 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a évalué, contre placebo, trois analgésiques de diverses couleurs; le placebo rouge était aussi efficace que les produits actifs, le bleu et le vert avaient un effet moyen; l'efficacité des produits actifs n'était pas influencée par leur couleur.

Outre la couleur, parmi les autres éléments non spécifiques, les auteurs citent, références à l'appui, l'implication active du patient dans son utilisation; l'influence du nom du médicament (un article cité analyse des noms de produits, mais sans étudier l'influence sur les patients). D'au-

tres études seraient nécessaires.

L'efficacité comparative à l'intérieur d'une même classe thérapeutique, a été étudiée sur les critères intermédiaires (chiffres tensionnels, taux de cholestérol...) et la tolérance immédiate; mais peu d'études existent sur le rapport risque-bénéfice à long terme.

Des auteurs canadiens², sur une étude rétrospective, ont étudié 4709 patients utilisant un IEC comme antihypertenseur de première intention; les patients traités avec captopril avaient plus de recours au système de soins (consultations de généralistes et de spécialistes, hospitalisations) que ceux traités avec énalapril ou lisinopril. Mais cette étude de cohorte, donc non randomisée, présente de gros biais concernant la comparabilité des groupes.

Une étude neo-zélandaise³ a étudié chez 126 patients les effets du remplacement de la simvastatine par la fluvastatine, à la suite d'une décision réglementaire concernant le remboursement. Le taux de cholestérol s'est élevé chez 94% des patients, et le taux de thrombose artérielle est passé de 9 durant les six mois précédant le changement, à 27 les six mois suivants.

Il est difficile de tirer des enseignements de ces études de faible niveau de preuve. Elles ont l'avantage de nous faire réfléchir à l'enjeu clinique, au-delà de l'enjeu économique. C'est ce que fait un remarquable article de réflexion américain⁴, qui nous rappelle des données essentielles:

- on ne peut affirmer que tous les produits d'une même classe médicamenteuse sont interchangeables;
- le meilleur moyen d'avoir des données concernant l'efficacité comparée de deux médicaments dans une même classe est l'essai contrôlé randomisé sur des critères cliniques.
- une étude comparative sur des critères intermédiaires (TA, cholestérol...) ne permet pas d'affirmer le bénéfice clinique en terme de morbidité et de mortalité, ni de déceler les effets secondaires éventuels.

En pratique, s'il est parfaitement licite, voire souhaitable, de prescrire des génériques, encore faut-il s'assurer qu'il s'agit bien de médicaments équivalents sur le plan de l'efficacité et des effets secondaires. Et s'il s'agit du remplacement du produit habituel par un autre, il importe de tenir compte de tout ce que véhicule chez le patient la présentation et l'habitude.

1- de Craen AJ et al. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ*.1996;313:1624-6
2- Bourgault Ch. Reference-based pricing of prescription drugs: exploring the equivalence of angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Can Med Assoc J*. 1999;161(3):255-60

3- Thomas M, Mann J. Increased thrombotic vascular events after change of statin. *Lancet* 1998;352:1830-31

4 - Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable ? *Lancet* 1999;354:1202-1204

Mots-clé: médicament, générique, prescription, placebo

Numéro 167 du 6 janvier 2000