

Entre 1980 et 2000, le marché des anti-ulcéreux et anti-acides a connu une forte expansion, passant en euros constants de 128 millions à 696 millions d'euros.

En vingt ans, le poids de ces produits dans les ventes de médicaments a plus que doublé avec 2,3 % du marché en 1980 contre 5,3 en 2000. Ces évolutions sont notamment liées à des changements de prise en charge thérapeutique. 13 diagnostics sur 1 000 concernent les pathologies gastro-œsophagiennes acides, avec un degré de gravité par ailleurs très variable, allant des ulcères aux différentes formes de reflux gastro-œsophagien.

Trois innovations thérapeutiques successives, depuis la fin des années 70, ont modifiées la prise en charge de ces pathologies : les anti-H2 en 1977, la découverte du rôle de la bactérie Helicobacter pylori en 1983 et l'apparition des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en 1989.

À partir de 1990, l'évolution du chiffre d'affaires des anti-H2 devient négative. Les IPP s'y substituent pour une grande part et connaissent au contraire une forte croissance, avec un chiffre d'affaires de 563 millions d'euros en 2000, et une part de marché qui dépasse 80 %.

Le reflux gastro-œsophagien reste le motif de prescription le plus fréquent pour les anti-ulcéreux, et explique en grande partie la croissance des IPP, même si ceux-ci ne sont généralement pas recommandés pour les symptômes espacés ou occasionnels.

Le nombre de jours de traitement estimé pour les anti-sécrétoires (anti-H2 et IPP), à partir des doses quotidiennes définies (DQD) a été multiplié par 10 en vingt ans, ce qui correspond à une baisse du prix moyen de la journée de traitement. Les références médicales opposables ont toutefois joué, en 1994 et 1995, un rôle modérateur sur ces évolutions, sachant que le poids des médicaments récents dans les prescriptions apparaît plus fort en France que dans les autres pays.

Les ventes d'anti-acides et d'anti-ulcéreux depuis vingt ans : des substitutions en faveur des médicaments les plus récents

Selon les données publiées par la société IMS¹, le Mopral[®], un médicament de la classe des anti-ulcéreux, était le médicament le plus vendu au monde en 2000. La France n'a pas échappé à ce phénomène puisque, la même année, le Mopral[®] réalisait les plus fortes ventes sur le marché pharmaceutique français. Sa contribution à la croissance du marché total du médicament au cours de l'année était la troisième derrière le Plavix[®] et le Tahor[®]. Selon les données publiées par la Cnamts sur les médicaments présentés au remboursement (MEDICAM), son chiffre d'affaires s'élevait à 310 millions d'euros en 2000 avec un taux de croissance de 28,6 % par rapport à 1999. L'importance de ce produit justifie une analyse spécifique des ventes d'anti-acides et d'anti-ulcéreux qui sont utilisés dans le traitement des pathologies gastro-œsophagiennes acides.

Entre 1980 et 2000, le marché des anti-ulcéreux et des anti-acides a connu une forte expansion, passant de 128 millions d'euros (constants) à 696 millions d'euros (graphique 1) [encadré 1]. Une première

Didier BALSAN, Sandrine CHAMBARETAUD
Ministère des Affaires sociales, du travail et de la solidarité
Ministère de la Santé, de la famille et des personnes handicapées
DREES

1. Information médicale et statistique



de 1987, suivie par une baisse des ventes après la mise en place des références médicales opposables (RMO, encadré 2) sur les anti-ulcéreux en 1994. La dernière période est celle d'une très forte croissance au cours des années 1999 et 2000.

En vingt ans, le poids de ces produits dans les ventes des médicaments a plus que doublé puisqu'ils en représentaient seulement 2,3 % en 1980 contre 5,3 % en 2000. Cet accroissement de la part de marché des anti-acides et anti-ulcéreux s'est accéléré durant les dernières années. Entre 1980 et 1990, ces produits ont gagné 1 point en part de marché, et de nouveau 1 point sur la période 1998-2000.

Ces évolutions sont notamment liées à des changements survenus dans la prise en charge thérapeutique des pathologies gastro-oesophagiennes acides (mise sur le marché de nouveaux produits, recommandations de bonne pratique).

13 diagnostics sur 1 000 concernent les pathologies gastro-oesophagiennes acides

La fréquence des pathologies de l'appareil digestif liées à une acidité gastrique est importante : la base de données d'IMS sur la prescription médicale montre que sur 1000 diagnostics (en médecine ambulatoire), 13 correspondent à ce groupe de pathologies (ulcères, reflux gastro-oesophagien, œsophagite, douleur abdominale etc.). Cependant, le degré de gravité de ces pathologies est très variable, allant d'une simple gêne occasionnelle à des pronostics pouvant présenter un risque vital.

On distingue deux types d'ulcères : les ulcères duodénaux qui sont les plus fréquents et les ulcères gastriques, souvent plus graves. La prévalence des premiers est de l'ordre de 8 % (données 1998) ce qui représente, en terme d'incidence, environ 80 000 cas par an. Bien que généralement sans gravité, des complications peuvent survenir, et le taux de mortalité des patients atteints d'un ulcère duodéal est de l'ordre de 1 % par an (soit 800 décès). L'ulcère gastrique est plus rare avec une prévalence de 2 %, soit environ 20 000 nouveaux cas par an, la prise d'anti-inflammatoires en étant le plus souvent à l'origine. L'ulcère gastrique est plus difficile à traiter que l'ulcère duodéal, et le taux de mortalité des patients est également plus fort (2,5 %).

Selon des données publiées par la Société nationale française de gastro-entérologie² (2001), la prévalence de ces deux types d'ulcères a beaucoup diminué : « environ 96 000 ulcères gastro-duodénaux ont été observés en endoscopie en 1998, soit environ cinq fois moins que dans les années 1970-1980 ».

Le reflux gastro-oesophagien est une pathologie à la fois plus fréquente et généralement plus bénigne puisque 15 à 20 % de la population en souffre au moins une fois par semaine (toujours selon la Société nationale française de gastro-entérologie). Il s'agit deux fois sur trois d'une affection chronique dont les complications sont rares, mais qui constitue un facteur de risque reconnu de cancer de l'oesophage ; la prévalence de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien est de l'ordre de 2 %.

Trois innovations thérapeutiques depuis la fin des années 70

Jusqu'à la fin des années 70, la prise en charge des pathologies gastro-oesophagiennes acides (ulcères, reflux gastro-oesophagien, œsophagite...) consistait à tenter de neutraliser l'acidité gastrique ; elle comprenait le plus souvent un régime diététique à base de lait prohibant la consommation d'aliments acides et des médicaments anti-acides. Dans les cas les plus sévères (ulcères ou reflux gastro-oesophagien importants) la chirurgie pouvait être utilisée (vagotomie ou gastrectomie). Les traitements médicamenteux posaient toutefois des problèmes d'efficacité (les anti-acides neutralisent l'acidité gastrique mais ne diminuent pas les sécrétions acides) ainsi que d'observance de la part des patients, dans la mesure où il s'agissait de traitements de long terme comportant des effets secondaires.

En 1977, un nouveau type de traitement a révolutionné la prise en charge de ces pathologies : les anti-H₂ qui sont des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique par blocage des récepteurs H₂ à l'histamine. L'introduction de ces anti-sécrétoires a permis d'obtenir des résultats spectaculaires dans le traitement des ulcères. Ainsi, le taux de cicatrisation de l'ulcère duodéal à 4 semaines avec un traitement par anti-H₂ est compris entre 58 et 89 %, contre 20 à 48 % sans ce type de traitement (AFSSAPS, 1999).

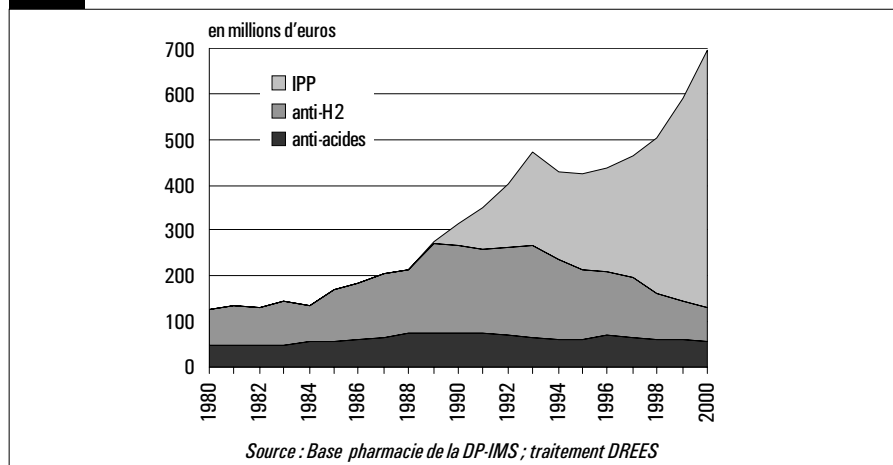
En 1983, la découverte du rôle de la bactérie *Helicobacter pylori* par Warren et Marshall dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale a constitué une avancée fondamentale dans la compréhension de cette maladie. Notamment, il a été montré en 1994 que la fréquence des récurrences est faible dès lors que cette bactérie a été éradiquée.

Enfin, en 1989, un autre type d'anti-sécrétoire est apparu sur le marché français : les inhibiteurs de la pompe à protons. Ce sont des anti-sécrétoires puissants de durée d'action prolongée dont l'effet est plus important que celui des anti-H₂ (AFSSAPS, 1999).

Ces découvertes ont aussi modifié la prise en charge du reflux gastro-oesophagien, dans la mesure où les re-

2. Livre blanc de la Société nationale française de gastro-entérologie (2001)

G.01 le chiffre d'affaires des anti-acides et des anti-ulcéreux (en euros 2000)



commandations de bonne pratique soulignent la supériorité des inhibiteurs de la pompe à protons dans le cas de symptômes rapprochés et de traitement d'attaque, voire d'entretien, tout en ne les recommandant pas pour les symptômes espacés ou occasionnels.

En vingt ans, le traitement des pathologies gastro-œsophagiennes acides a donc été largement modifié : le début des années 80 correspond à une période de montée en charge des anti-H2, les anti-acides restant encore très largement consommés ; le milieu des années 80 marque la suprématie des anti-H2 qui deviennent le traitement de référence des pathologies digestives acides ; les années 90 voient, enfin, l'explosion des ventes d'inhibiteurs de la pompe à protons et l'adoption, lors des conférences de consensus, de stratégies thérapeutiques d'éradication de l'*Helicobacter Pylori* grâce à un

traitement associant anti-sécrétoire et antibiotiques.

Un chiffre d'affaires en forte croissance pour les inhibiteurs de la pompe à protons

Alors que le marché a plus que quintuplé entre 1980 et 2000. Le graphique 1 met en évidence une évolution assez modérée du chiffre d'affaires pour les seuls anti-acides entre 1980 et 2000 qui passe de 47 millions d'euros en 1980 à 59 millions d'euros en 2000.

Le chiffre d'affaires des anti-H2, quant à lui, est relativement stable jusqu'en 1985. L'apparition d'une nouvelle molécule dans cette classe à cette date marque une période d'expansion de ce marché, bien que la domination de cette classe soit

remise en cause dès 1989 avec l'apparition des inhibiteurs de la pompe à protons. Cette classe connaît alors un déclin important et son chiffre d'affaires, qui avait atteint sa valeur la plus haute en 1989 avec 197 millions d'euros (euros 2000), ne s'élevait plus, en 2000, qu'à 74 millions d'euros.

Enfin, le chiffre d'affaires des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est dans une phase de très forte croissance depuis leur mise sur le marché en 1989, à part en 1994 où les ventes se rétractent. Il atteint 563 millions d'euros en 2000.

Entre 1981 et 1989, la croissance du marché s'explique donc très largement par la croissance des ventes d'anti-H2, avec à partir de 1985, l'apparition de l'azantac® qui sera longtemps le premier médicament vendu au monde. A partir de 1990, la contribution à la croissance des anti-H2 devient négative, la dynamique du marché

E•1

Les bases de données utilisées

La base pharmacie

Il s'agit d'une base de données historique couvrant la période 1980-1997 et concernant les médicaments remboursables (soit 90 % du marché) : les médicaments à usage hospitalier et les « non remboursables » ne rentrent pas dans le champ couvert par cette base. La base pharmacie compte près de 10 000 présentations différentes sur une période de 17 ans. On dispose pour chacune de ces présentations des quantités vendues, de leur prix fabricant et de leur prix à la consommation, de leur classe thérapeutique selon la classification du Vidal, du laboratoire fabricant, du taux de remboursement et de l'année d'obtention de l'AMM. Ces données sont issues des déclarations annuelles effectuées par les laboratoires pharmaceutiques auprès de l'AFSSAPS et de la DGCCRF. Elles sont ensuite complétées par le Bureau des transferts sociaux de la Direction de la prévision.

La base LMP d'IMS

Il s'agit d'une base de données sur le marché pharmaceutique français commercialisée par la société IMS. Cette base recense l'ensemble des ventes de médicaments des officines de ville et compte plus de 5 000 présentations sur la période 1996-2000 (remboursables ou non). On dispose pour chacune de ces présentations des mêmes données que dans la base pharmacie à l'exception de la classe thérapeutique qui est déterminée selon la classification Ephmra. Nous avons choisi de retenir cette dernière classification qui est aujourd'hui privilégiée dans l'ensemble des études (françaises ou internationales) sur le médicament.

Par ailleurs, pour les années 1996 et 1997, nous avons choisi de retenir la source IMS. En effet, les données de la Direction de la prévision pour 1997 n'étaient pas encore totalement renseignées.

La base EPPM d'IMS

Les données sur les motifs de prescription des médicaments sont issues de la base EPPM d'IMS. Cette base est construite à partir d'un échantillon de 835 médecins (400 généralistes et 435 spécialistes) exerçant dans un cadre libéral. Les prescriptions observées sont ensuite redressées par IMS en fonction des caractéristiques individuelles des médecins, de leur activité et de leur région d'exercice.

Les diagnostics disponibles dans la base de données correspondent à la classification internationale des maladies de l'OMS, 10ème révision ou CIM10. Afin de garantir la robustesse des résultats présentés, seuls les diagnostics ayant donné lieu à au moins 100 000 prescriptions annuelles dans les classes thérapeutiques considérées sont présentés. Les diagnostics qui ne remplissent pas cette condition sont regroupés dans un ensemble « diagnostics non significatifs ».

Quelques éléments factuels

La base de données que nous avons construite regroupe les médicaments remboursables appartenant aux classes thérapeutiques suivantes (classification Ephmra) :

- les anti-acides seuls : A02A1 ;
- les anti-acides + anti-flatulents : A02A4 ;
- les anti-acides + autres produits A02A6 ;
- les antagonistes récepteurs H2 : A02B1 ;
- les inhibiteurs de la pompe à protons : A02B2.

Ces médicaments appartiennent au groupe des " anti-acides, anti-ulcéreux " (niveau 2 de la classification) mais présentent tout de même des indications différentes.

1 - Les données n'étant pas disponibles pour les produits non remboursables pour la période 1980-1995, nous avons exclu ce type de produits de l'analyse longitudinale.

résultant de l'évolution des ventes d'IPP. Ces données suggèrent donc un effet substitution très fort entre les IPP et les anti-H2.

Substitution des inhibiteurs de la pompe à proton aux anti-H2 et aux anti-acides

Jusqu'en 1989, le marché est constitué des anti-acides et des anti-H2 (graphique 2). Leurs parts de marché respectives sont assez stables, les anti-H2 représentant entre 60 et 70 % sur la période. Après la commercialisation des IPP, leur poids diminue très nettement au profit de ces derniers : dès 1991, la part de marché des IPP devient supérieure à celle des anti-acides, et dès 1993 elle devient égale à celle des anti-H2. En 2000, les IPP détiennent plus de 80 % du marché.

L'évolution des parts de marché respectives des anti-acides, des anti-H2 et des IPP fait donc apparaître un important mouvement de substitution des IPP, aussi bien aux anti-H2 qu'aux anti-acides.

Si l'on restreint l'analyse au sous-marché constitué des anti-H2 et des IPP, la part de marché de ces derniers a plus que quadruplé entre 1990 et 2000. Cette substitution s'explique par le fait que les indications de ces deux classes sont très voisines et que la supériorité des IPP a été mise en avant pour certaines pathologies comme les ulcères et le reflux gastro-oesophagien.

Par contre, la substitution entre IPP et anti-acides est plus surprenante³ car ces derniers sont utilisés pour des traitements symptomatiques des affections douloureuses gastro-duodénales. Ces

indications peu spécifiques ne devraient pas, a priori, conduire à une prescription d'IPP. Au vu de ces résultats, il semble que les prescripteurs aient pour une part substitué à des traitements symptomatiques de première intention (avec des anti-acides) des traitements aux mécanismes d'action plus complexes dont les bénéfices ne sont démontrés que dans certains types de pathologies (ou au moins en deuxième intention).

Le reflux gastro-oesophagien, motif de prescription le plus fréquent pour les anti-ulcéreux

Les données issues de l'enquête sur la prescription médicale d'IMS (l'EPPM) permettent de mettre en regard les prescriptions réellement effectuées d'anti-acides, d'anti-H2 et d'inhibiteurs de la pompe à protons et les pathologies traitées. Ces dernières ne portent toutefois que sur les diagnostics principaux, ce qui limite la portée des interprétations qui peuvent en être tirées.

Au plan statistique, les diagnostics associés aux prescriptions d'anti-ulcéreux et d'anti-acides apparaissent toutefois différents (tableau 1).

Ainsi, les prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons correspondent dans près de 30 % des cas à un diagnostic de reflux gastro-oesophagien. Il en est de même pour 25 % des prescriptions des anti-H2, alors que près de 40 % des prescriptions d'anti-acides sont associées à un diagnostic de diarrhée et gastro-entérite d'origine infectieuse.

Les motifs de prescription les plus

dispersés sont ceux des inhibiteurs de la pompe à protons : les trois premiers diagnostics (reflux gastro-oesophagien, dorsalgies et œsophagite) y correspondent à 45 % des prescriptions contre 61 % pour les prescriptions d'anti-H2 (reflux gastro-oesophagien, gastrite et douleur abdominale) et 66 % pour les anti-acides (diarrhées, gastro-entérite, reflux gastro-oesophagien et douleur abdominale).

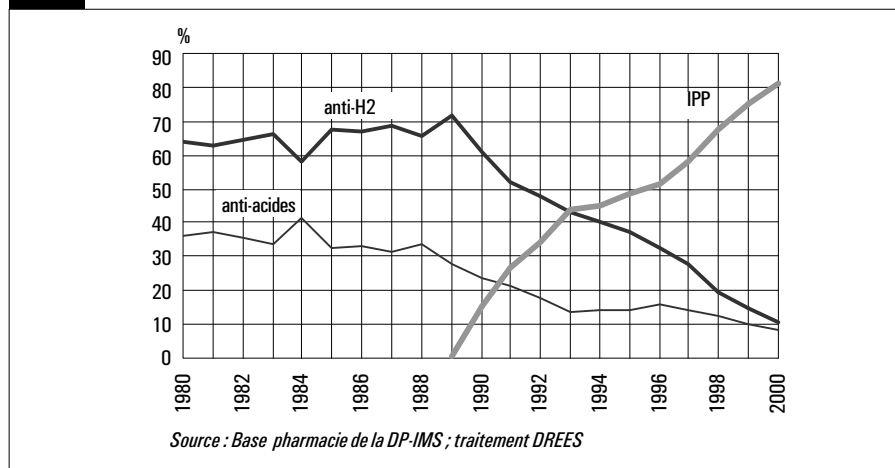
Le recours respectif à ces trois classes pour les différentes pathologies a fortement évolué au cours des deux dernières années. Pris globalement, le nombre de prescriptions d'anti-acides entre les périodes juin 1998-mai 1999 et juin 2000-mai 2001 a diminué de 14 %. Cette baisse est surtout imputable à la réduction des prescriptions d'anti-acides pour les diagnostics de reflux gastro-oesophagien (-13 %) et de hernies diaphragmatiques (-45 %). Seules les prescriptions d'anti-acides pour diarrhée et gastro-entérite d'origine infectieuse et pour les autres maladies de l'intestin ont augmenté durant cette période.

A l'instar des prescriptions d'anti-acides, les prescriptions d'anti-H2 ont connu, sur la même période, une baisse importante de -31 %. Cette baisse vaut pour l'ensemble des diagnostics, la réduction étant plus marquée pour le diagnostic de reflux gastro-oesophagien (-25 %). On peut toutefois remarquer que les causes de prescription des anti-H2 décrites dans le tableau 1 correspondent, en ce qui concerne les diagnostics principaux, à des prescriptions qui ne sont pas explicitement envisagées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM), à l'exception du reflux gastro-oesophagien qui concerne un quart des motifs de prescription. Ceci peut toutefois être lié à l'imperfection des données, qui se limitent aux diagnostics principaux, ces prescriptions pouvant en effet correspondre à des diagnostics secondaires.

Enfin, les prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons ont, quant à elles, augmenté de 45 % entre 1999 et 2001. Ce sont les prescriptions pour reflux gastro-oesophagien qui expliquent la plus forte part de la croissance avec une hausse de 63 %. Les prescriptions pour

4

G.02 structure du marché des anti-acides et des anti-ulcéreux



3. Sur le sous-marché constitué des anti-acides et des IPP, la part de marché de ces derniers a été multipliée par 2,33 entre 1990 et 2000.

dorsalgies, arthroses, lésions de l'épaule, polyarthrites rhumatoïdes et affections articulaires ont aussi connu une forte hausse (+ 59 %). Il est probable que ces diagnostics correspondent à une co-prescription avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont les effets secondaires peuvent être limités par l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Il faut, toutefois, souligner que la co-prescription d'anti-ulcéreux et d'AINS est encadrée par une référence médicale opposable qui stipule qu'il n'y a pas lieu de prescrire des anti-ulcéreux avec des AINS en dehors d'un risque avéré (pour les individus âgés de plus de 65 ans, antécédents d'ulcères ou antécédents d'intolérance aux AINS).

Une forte croissance des volumes d'anti-ulcéreux vendus

Afin d'affiner l'analyse, nous avons tenté de mobiliser des outils de mesure des volumes vendus plus pertinents que le nombre de prescriptions ou de conditionnements vendus. Deux méthodes peuvent être utilisées pour cela : la quantité de principe actif vendu et le nombre de doses quotidiennes définies. Le premier outil ne permet toutefois pas de faire des comparaisons très pertinentes entre produits : par exemple 300 mg de ranitidine correspondent à une journée de traitement alors que 300 mg d'oméprazole correspondent à 15 jours de traitement. Nous avons donc retenu comme mesure des volumes le nombre de doses quotidiennes définies ou DQD (i.e. le nombre de jours de traitement). Cette approche reste évidemment imparfaite car les DQD (qui sont définies par l'OMS) correspondent à une journée de traitement pour un individu adulte de 75 kg dans l'indication principale du produit. La réalité est en outre plus complexe, car il est probable que sur la période étudiée les doses journalières effectivement prescrites ne sont pas restées constantes : d'un côté, les recommandations de bonnes pratiques ont pu favoriser les demi-dosages tandis que les stratégies de promotion ont au contraire pu jouer en sens inverse. Toutefois, les données dont nous disposons montrent que les traitements par IPP prescrits par les médecins,

correspondent dans 60 % des cas à une DQD par jour et dans 40 % des cas à 0,5 DQD par jour, n'ont pas été modifiés ; cette proportion est restée stable pendant la période 1998-2000, pourtant sujette à une très forte augmentation des ventes.

Les DQD correspondant aux produits de notre base ont été obtenues grâce à la base de données Thériaque du Cnhim⁴.

Les anti-acides n'ont pas pu être intégrés à cette analyse dans la mesure où les informations disponibles n'étaient pas suffisantes pour pouvoir calculer les DQD correspondantes. Le nombre de DQD a été calculé pour trois familles de produits homogènes : les anti-H2 (sauf ranitidine), la ranitidine (qui est aussi un anti-H2 mais dont les indications sont plus larges que

T
01

les motifs de prescription des anti-acides et des anti-ulcéreux

	Nombre de prescriptions Juin 98 - mai 99 (en milliers)	Nombre de prescriptions Juin 00 - mai 01 (en milliers)	Structure Juin 00 - mai 01	Évolution 1999/2001
anti-acides				
Diarhée et gastro-entérite d'origine infectieuse	2 359	2 410	9 %	2 %
Reflux gastro-œsophagien	1 252	1 087	18 %	- 13 %
Douleur abdominale et pelvienne	670	561	9 %	- 16 %
Gastrite et duodénite	421	357	6 %	- 15 %
Hernie diaphragmatique	348	193	3 %	- 45 %
Cause inconnue et non précisée de morbidité	353	180	3 %	- 49 %
Autres maladies de l'intestin	101	113	2 %	11 %
Oesophagite	115	100	2 %	- 13 %
Diagnostiques significatifs	5 619	5 001	81 %	- 11 %
Diagnostiques non significatifs	1 543	1 173	19 %	- 24 %
Total anti-acides	7 162	6 174		- 14 %
Anti-H2				
Reflux gastro-œsophagien	569	402	25 %	- 29 %
Gastrite et duodénite	412	318	20 %	- 23 %
Douleur abdominale et pelvienne	336	2 668	16 %	- 21 %
Diagnostiques significatifs	1 319	987	61 %	- 25 %
Diagnostiques non significatifs	1 026	636	39 %	- 38 %
Total Anti-H2	2 345	1 624		- 31 %
Inhibiteurs de la pompe à protons				
Reflux gastro-œsophagien	1 583	2 579	28 %	63 %
Dorsalgies	511	832	9 %	63 %
Oesophagite	478	605	7 %	27 %
Ulcère de l'estomac	354	428	5 %	21 %
Autres arthroses	120	207	2 %	73 %
Ulcère du duodénum	139	150	2 %	8 %
Lésions de l'épaule	81	114	1 %	41 %
Autres polyarthrites rhumatoïdes	80	106	1 %	32 %
Autres affections articulaires	65	106	1 %	62 %
Prescription AMM (diagnostiques significatifs)	3 410	5 125	56 %	50 %
Gastrite et duodénite	527	772	8 %	46 %
Hernie diaphragmatique	451	568	6 %	26 %
Douleur abdominale et pelvienne	320	543	6 %	70 %
Cause inconnue et non précisée de morbidité	275	274	3 %	- 1 %
Prescription hors AMM (diagnostiques significatifs)	1 574	2 156	23 %	37 %
Diagnostiques non significatifs	1 356	1 907	21 %	41 %
Total Inhibiteurs de la pompe à protons	6 339	9 189		45 %

Source : Base EPPM - IMS ; traitement DREES.

4. Le Cnhim est le Centre national hospitalier d'information sur le médicament.

les autres anti-H2) et les inhibiteurs de la pompe à protons. Avec ce mode de calcul, le nombre de jours de traitement estimé pour l'ensemble des anti-sécrétoires (anti-H2 et IPP) sur la période 1980-2000 à partir des doses quotidiennes définies a été multiplié par 10, passant de 50 millions à près de 500 millions (graphique 3)⁵.

Une croissance des doses quotidiennes prescrites plus forte que celle du chiffre d'affaires global

La croissance des volumes de ventes d'IPP ainsi estimée apparaît nettement supérieure à celle du chiffre d'affaires en valeur, qui pour le marché des anti-ulcéreux a été multiplié par 6,75. Ceci signifie que le prix moyen de la DQD a baissé

sur la période. Il faut toutefois bien comprendre la signification de cette estimation : il ne s'agit pas de l'évolution des prix publics qui donnent lieu à fixation par l'administration, mais de l'évolution moyenne constatée du prix de la DQD, ce calcul permettant d'isoler des effets prix qui ne sont pas apparents lorsqu'on s'intéresse aux prix administrés.

Toujours sur la base des DQD, le prix moyen d'une journée de traitement par anti-ulcéreux a ainsi diminué (-21 %) passant de 1,63 € en 1980 et de 1,28 € en 2000 (Euros constants). Ce phénomène est plus prononcé si on regarde séparément l'évolution des prix pour chacune des familles : pour les anti-H2 (sauf ranitidine), la baisse des prix entre 1980 et 2000 avait été de 45 % ; pour la ranitidine cette baisse a atteint 50 % depuis 1985 ; enfin,

pour les IPP on observe une diminution de 34 % du prix de la DQD entre 1990 et 2000 (graphique 4).

En 2000, le prix d'une DQD était de 0,90 € pour les anti-H2 (sauf ranitidine), de 0,93 € pour la ranitidine et de 1,35 € pour les IPP. La journée de traitement a donc un coût de 45 % plus élevé selon que ce traitement est effectué par des inhibiteurs de la pompe à protons ou par des médicaments contenant de la ranitidine. Cette différence de prix est bien sûr un élément très important pour l'analyse des substitutions entre classes thérapeutiques, sachant que les indications de ces deux familles sont très proches mais que les IPP ont une efficacité plus importante pour certaines pathologies.

Les RMO ont modéré les volumes d'anti-ulcéreux vendus

L'évolution des ventes d'anti-ulcéreux, en volume, semble avoir été sensible à la mise en place des références médicales opposables, en particulier entre 1993 et 1995. Pour mesurer l'impact de ces RMO, l'évolution des ventes est ici estimée en fonction d'un modèle portant sur la période 1980-1993, la comparaison entre les valeurs prédites par le modèle et les valeurs observées entre 1994 et 2000 permettant d'approcher l'effet des RMO.

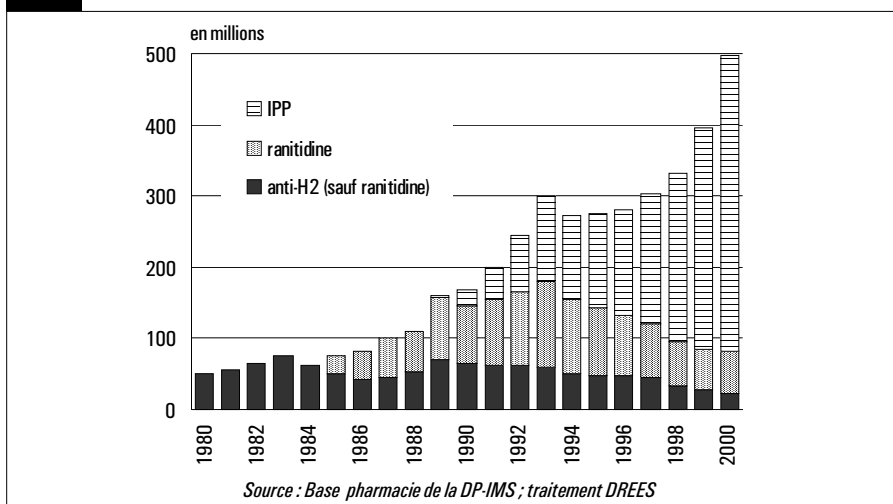
Selon ce modèle, l'évolution du volume des ventes d'anti-ulcéreux (sur la base des DQD) croît de façon tendancielle de 7 % par an et est reliée positivement :

- aux ventes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS⁶) avec une élasticité inférieure à l'unité ; ceci confirme le rôle, dans les ventes globales, des co-prescriptions d'anti-ulcéreux dans le cas de la prévention des effets secondaires dus aux AINS ;
- à l'âge moyen des IPP, qui, avec un signe positif, semble révéler l'impact sur la croissance du marché des effets de diffusion et de réputation ;
- avec le prix moyen des IPP ; ce résultat, contraire à l'intuition économique, met en évidence les caractéristiques particulières de ce marché. Il est en effet possible que des prix les plus élevés soient interprétés par les prescripteurs et les pa-

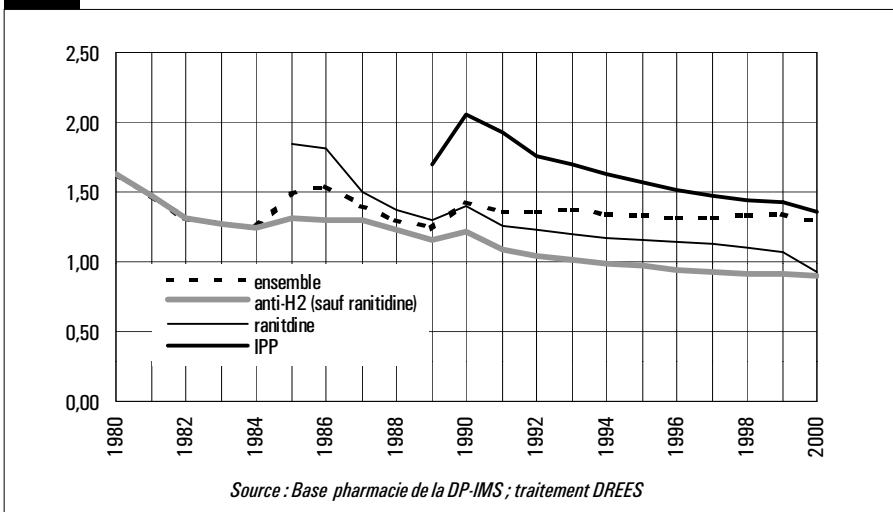
5. On trouvera un tableau détaillé en annexe sur la consommation d'anti-ulcéreux en DQD en France.

6. Indiqué, par exemple, dans le traitement des rhumatismes et des arthroses.

G.03 le nombre de doses quotidiennes définies d'anti-ulcéreux consommées en France 1980-2000



G.04 évolution du prix de la DQD en euros constants



tients comme un signal de « qualité ».

Le nombre de points d'observations étant faible (14) il convient de considérer cette estimation avec prudence ⁷.

Sous l'hypothèse que les ventes auraient évolué, en l'absence des RMO, selon le modèle estimé sur la période 1980-1993, l'effet des RMO est identifiable sur la période 1994-2000 (aire comprise entre les valeurs prédites et les valeurs observées sur le graphique 5), il pourrait représenter jusqu'à près de 390 millions de DQD, la différence maximale entre les valeurs prédites et les valeurs observées apparaissant en 1995.

Dans les deux années qui ont suivi la mise en place des RMO (1994 et 1995), la réduction de la consommation semble donc largement significative (au seuil de 5%). Toutefois, à partir de 1996, la réduction de la consommation semble moins évidente, avec un intervalle de confiance de 95%. Ce résultat ne signifie pas que l'effet des RMO se soit totalement estompé, mais que le modèle estimé ne permet pas de conclure à une prolongation de cet effet au-delà des deux premières années. En 1996, on remarque en outre une chute du nombre de DQD prédit par le modèle, qui est notamment liée à une forte baisse de la consommation d'AINS ⁸ et que les données observées ne retracent pas de façon aussi nette

Un poids des médicaments récents plus fort en France

Les anti-ulcéreux représentent l'une des classes thérapeutiques les plus consommées dans le monde. Toutefois les volumes consommés et le partage du marché des anti-ulcéreux entre anti-H2 et IPP restent différents selon les pays. Les données en doses quotidiennes définies ne sont pas toujours accessibles, leur disponibilité ayant ici guidé le choix des pays présentés.

Si, au début des années 90, les volu-

7. Différentes variantes ont été testées sans succès, notamment des spécifications faisant intervenir le nombre de consultations et visites, la population ou le marché pharmaceutique global.

8. En 1996, le marché pharmaceutique connaît une forte baisse de croissance avec les ordonnances Juppé qui prévoient un reversement des médecins en cas de dépassement de leur enveloppe de prescription.

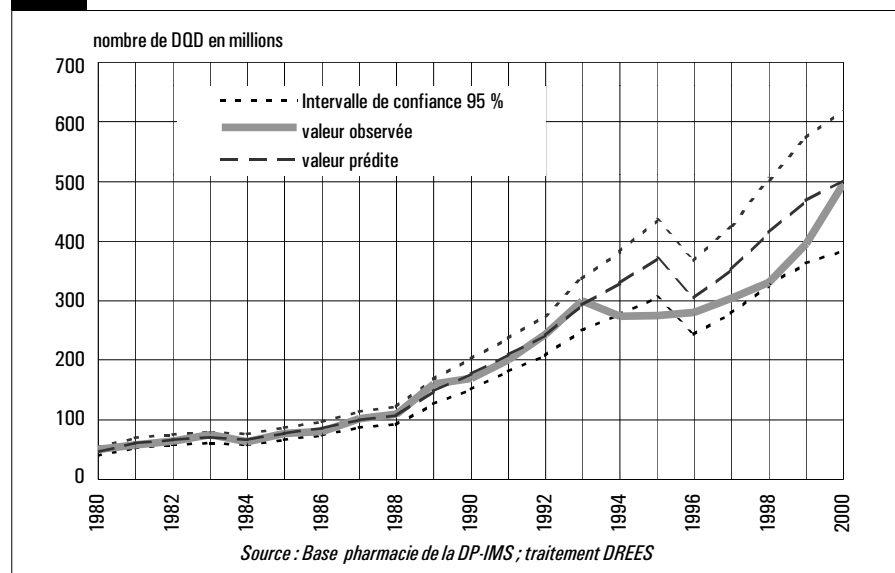
mes d'anti-ulcéreux consommés étaient assez voisins pour l'ensemble des pays de notre échantillon, l'évolution a été sensiblement différente selon les pays : certains, comme l'Australie et la Suède, sont devenus de très gros consommateurs avec plus de 30 DQD pour 1000 personnes par jour. Les autres pays de la base de données, comme la France ou la Norvège, ont connu une croissance des ventes qui bien que largement positive est restée plus faible (graphique 6).

Des données plus détaillées permettent aussi de comparer le poids des différents types d'anti-sécrétoires vendus en France, en Italie, au Royaume-Uni et en Australie. La France apparaît alors dans

une position beaucoup plus particulière. Ainsi, en 1998, les IPP représentaient, en volume, 71 % de la consommation d'anti-sécrétoires en France contre seulement 33 % en Australie. Cette faible consommation d'IPP en Australie est liée aux conditions très strictes appliquées à leur prescription. En effet, la prescription d'IPP pour RGO était limitée aux patients souffrant d'ulcérations sévères de l'œsophage prouvées par une endoscopie : les médecins devaient donc obtenir une autorisation du PBS (le Pharmaceutical Benefit Scheme qui gère la prise en charge des médicaments par l'assurance maladie) afin que les IPP soient remboursés à leurs patients. Depuis le mois de mai 2001, les

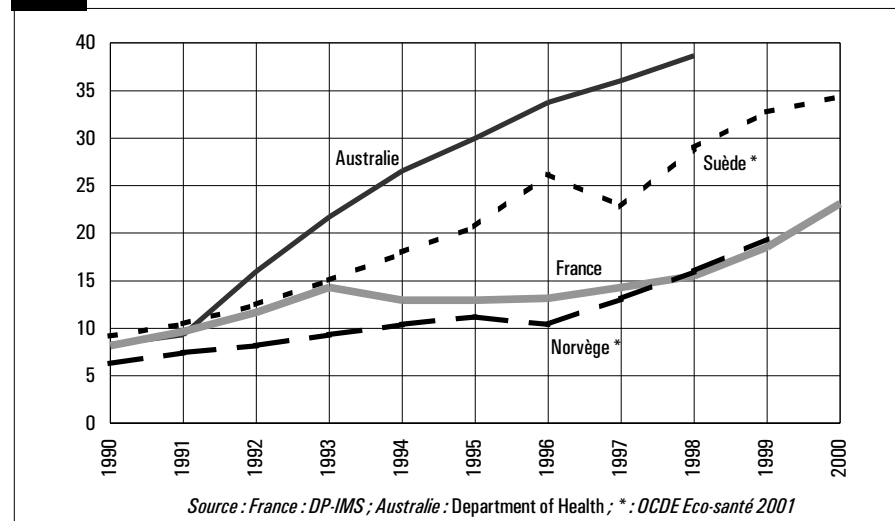
G.05

effets des RMO sur les anti-ulcéreux



G.06

nombre de DQD/1000 personnes par jour



les références médicales opposables

Les références médicales opposables (RMO), mises en place à partir de mars 1994, concernent « des soins et des prescriptions médicalement inutiles ou dangereux » (article L 162-12-15 du code de la Sécurité sociale). Elles s'appliquent à tous les médecins conventionnés et sont rendues, pour eux seuls, opposables. Les sanctions prévues à cet effet sont constituées de retenues financières. Ce dispositif de sanction a, toutefois, rencontré de sérieuses difficultés avec les comités paritaires médicaux locaux dont le fonctionnement était bloqué puis avec le comité médical régional qui a été boycotté. Par ailleurs, le Conseil d'État a annulé le dispositif de calcul des sanctions en 1999. Depuis, les RMO sont certes opposables mais leur non-respect n'est pas sanctionnable.

Les RMO résultent de recommandations établies par l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) ou par l'AFSSAPS en ce qui concerne les prescriptions pharmaceutiques. Le dispositif prévoit une réactualisation de ces références en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques.

Le premier train de RMO, issu de la Convention médicale de 1993 portait sur environ un tiers du marché des médicaments remboursables et sur des classes en forte progression (antibiotiques, anti-inflammatoires, anti-ulcéreux, diabète). Le deuxième train de RMO intervenu en 1995 concernait un nombre plus restreint de classes dont le poids économique était nettement moins important. Enfin, en 1997, les nouvelles RMO concernaient surtout les vasodilatateurs et les veinotoniques.

Concernant les anti-ulcéreux, les RMO sont parues aux JO en mars 1994 (3 RMO) puis en janvier 1995 (3 RMO supplémentaires) et enfin en mars 1997 (5 RMO concernant les généralistes et 5 concernant les spécialistes). Les RMO sur la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) indiquent aussi qu'il n'y a pas lieu d'associer un anti-ulcéreux à un AINS à dose anti-inflammatoire sans avoir évalué le risque digestif individuel (pour les individus âgés de plus de 65 ans, antécédents d'ulcère, antécédents d'intolérance aux AINS).

Arrêté du 22 mars 1994 : Références standard retenues par le comité médical paritaire national pour l'élaboration de critères d'opposabilité - Prescription des anti-ulcéreux (1) :

1. Il n'y a pas lieu d'associer ou de prescrire simultanément deux anti-ulcéreux.
2. Il n'y a pas lieu, dans l'ulcère duodénal, de prolonger le traitement à doses d'attaque, plus de 6 semaines, sauf en cas de persistance des symptômes.
3. Il n'y a pas lieu de prescrire des anti-ulcéreux dans les gastrites chroniques.

(1) Anti-ulcéreux : ce vocable recouvre les différentes classes d'anti-ulcéreux, à l'exclusion des anti-acides.

8
IPP peuvent désormais être prescrits sans autorisation préalable mais les médecins restent incités à ne les prescrire que sous certaines conditions ⁹.

De même, en 2000, avec 84 %, la part des IPP dans la consommation d'anti-sécrétoires était supérieure en France à celle observée au Royaume-Uni (64 %) ou en Italie (67 %) ¹⁰. Le nombre total de DQD consommées par tête au Royaume-Uni en 2000 était équivalent à celui de la France et celui consommé en Italie s'établissait à 13 DQD/1000 personnes/jours. Il semble aussi que, dans ces deux pays, les conditions de prescription des IPP sont plus strictes que celle appliquées en France (en Italie, les IPP sont recensés dans la liste des médicaments soumis à des limites de prescription) et/ou que les prescripteurs privilégient moins systématiquement les médicaments les plus innovants.

La France ne se distingue donc pas

sensiblement des autres pays par le niveau de sa consommation en volume, mais elle se différencie par un poids des médicaments plus récents et plus chers, plus fort que dans les autres pays.

La croissance globale du marché des anti-ulcéreux résulte donc pour une large part de l'apparition de nouveaux modes de traitement, plus chers mais plus efficaces. Dans un contexte où, pour les patients, la demande est solvabilisée du fait de l'assurance maladie et des couvertures complémentaires santé, les contraintes financières n'apparaissent pas prégnantes pour les agents micro-économiques dans le choix entre les différents produits présents sur le marché. Quant aux critères purement médicaux, ils visent avant tout à classer les médicaments selon leur efficacité. Ainsi, les inhibiteurs de la pompe à protons sont reconnus être les médicaments les plus

efficaces pour maîtriser l'acidité gastrique. Toutefois, le gain marginal de ce type de traitement n'est pas identique selon qu'il s'agit de soigner des patients atteints d'un ulcère ou des patients souffrant ponctuellement de reflux gastro-œsophagien. Du point de vue général, l'arbitrage coût-efficacité apparaît donc largement dépendant des pathologies traitées et de leur degré de gravité, alors que du point de vue individuel il a tendance à se faire systématique au profit des dernières générations de produits. L'impact relativement prononcé qu'ont pu avoir les références médicales opposables sur ce marché laisse toutefois penser que, malgré les limites évoquées ci-dessus, l'outil de la maîtrise médicalisée peut ne pas être sans influence sur l'évolution des dépenses.

9. En Australie, les médicaments pris en charge appartiennent à trois catégories :

- Unrestricted benefits : pas de restrictions sur les motifs de prescription ;
- Restricted benefits : prescription restreinte à certains diagnostics spécifiques ;
- Authority required benefits : prescription restreinte à certaines pathologies et autorisation préalable de la Commission d'assurance maladie.

10. R-U : calculs effectués d'après les données publiées par le Department of Health ; Italie : données publiées par l'Observatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali, Ministero della Salute