PHARMACOVIGILANCE

L'urgence des réformes

Le drame sanitaire du Mediator a révélé les profonds dysfonctionnements du système actuel d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments et de surveillance de leurs effets indésirables. Cinq rapports institutionnels ont mis en lumière ces failles, qui ont permis au médicament antidiabétique du laboratoire Servier d'être prescrit comme coupe-faim à plus de 5 millions de personnes de 1974 à 2010, causant 500 à 2 000 décès. Trois spécialistes du domaine analysent cette onde de choc.

© GARO/PHANIE

© FRANÇOIS GUÉNET/INSERM

Gérard Bapt,

député de la 2e circonscription de Haute- Garonne (PS), président de la Mission d'information de l'Assemblée nationale sur le Mediator et la pharmacovigilance

Il a fallu un extraordinaire concours de circonstances pour que l'affaire du Mediator soit réveillée, depuis l'alerte dynamique et courageuse lancée par Irène Frachon(☛), en passant par la censure de son livre à l'initiative des laboratoires Servier, jusqu'à la demande des chiffres de mortalité par l'Afssaps à la CNAM (au moins 1 000 morts). La méconnaissance épidémiologique des effets indésirables des médicaments est un état de fait habituel. Par incompétence, on dirige souvent les victimes en psychiatrie au lieu de mener des études ! Ce fut le cas d'une des deux jeunes filles qui attaquent Sanofi Pasteur MSD en justice pour le Gardasil (♀), mais aussi de ceux qui ont des douleurs musculaires chroniques ou des myofasciites à macrophages, une maladie rare caractérisée par des lésions musculaires qui serait associée à l'aluminium contenu dans certains vaccins.

Aux États-Unis, les groupes de patients et de consommateurs peuvent mener une action juridique. Certes, les avocats sont rémunérés selon l'indemnisation, mais on cherche au moins les victimes et l'on porte une action en justice ! En France, sans cette action de groupe, c'est l'attentisme ou la dénégation. Le rapport de l'Assemblée nationale, malgré des propositions positives, est trop tendre : les déclarations les plus fortes sur les responsabilités n'ont pas été rapportées.

Chercheurs et experts ont inévitablement des liens d'intérêt avec l'industrie. Le conflit d'intérêt, lui, advient dès que l'avocat devient un juge, ce qui est loin d'être rare ! Il est anormal que l'on retrouve toujours les mêmes personnes dans les laboratoires privés et les agences françaises et européennes. Patients et experts indépendants doivent siéger aux commissions des agences. En France, l'autorité politique a créé des agences puis s'est endormie. Or en cas de drame, c'est vers elle que l'on se retourne ! Une certaine repolitisation est indispensable.

On dépense beaucoup pour les traitements, mais leurs effets indésirables aussi ont un coût. Des économies seront possibles dès que les organismes de pharmacovigilance auront la capacité de mener des études indépendantes, insensibles aux intérêts industriels.

« Si les traitements ont un coût, les effets indésirables aussi »

Le Gardasil

prévient l'infection par certains types de papillomavirus humain (HPV) responsables du cancer du col de l'utérus et de lésions génitales précancéreuses. Des effets indésirables graves sont soupçonnés : augmentation du risque de cancer si l'infection est déjà installée, information pas toujours communiquée par le laboratoire. L'Afssaps a interdit plusieurs publicités pour le Gardasil en 2010.

☛ **Irène Frachon :** médecin pneumologue au CHU de Brest

© E. BEGQUEN/INSERM

François Hébert,

directeur général adjoint de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

L'Afssaps a tiré les conclusions de cette crise majeure que nous traversons. Le mandat ministériel confié à la nouvelle direction générale est clair : il faut faire évoluer notre structure afin qu'un tel dysfonctionnement ne se reproduise plus et que les professionnels de santé et les patients retrouvent confiance. Nous avons d'emblée amélioré la transparence de nos décisions : l'ordre du jour des commissions d'AMM est publié à l'avance, et leur *verbatim* complet est diffusé. Notre site Internet propose même les séquences filmées des dossiers suscitant des débats entre experts !

De plus, les règles actuelles de gestion des conflits d'intérêts ont été nettement renforcées. Leur application est très stricte. Les conflits potentiels sont répertoriés en début de commission, et les experts sortent de la salle lorsqu'ils ont un lien avec un dossier discuté. Par ailleurs, les représentants de patients sont invités aux commissions qui les concernent. Ainsi, l'Association française des diabétiques a participé à celle durant laquelle le dossier sur l'Actos (♀), un antidiabétique, a été discuté. À l'avenir, nous renforcerons certainement le rôle de ces associations. D'ailleurs, dans l'ensemble, tous les acteurs doivent pouvoir participer : je me réjouis que les patients nous notifient désormais directement, par Internet, les effets indésirables de leurs médicaments.

À la suite des Assises du médicament, nous avons lancé un programme de révision des 7 600 médicaments mis sur le marché avant 2005. L'ordre de leur réexamen tiendra à plusieurs critères, dont leur risque possible, leur diffusion, ou leur interdiction dans d'autres pays. Les médicaments ne sont pas des produits comme les autres. Cette crise le rappelle.

L'Afssaps est donc confortée dans sa mission de régulation des produits de santé. Pour plus de fluidité, elle doit décloisonner l'instruction, l'évaluation et le suivi. Les travaux législatifs en cours (loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament, PLF et PLFSS) consolideront nos missions de pharmacovigilance et de contrôle des produits commercialisés.

« Les médicaments ne sont pas des produits comme les autres »

© FRANÇOIS GUÉNET/INSERM

Bernard Bégaud,

professeur de pharmacologie à l'Université de Bordeaux, directeur de l'unité 657 Inserm/Bordeaux-Segalen, Pharmaco-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations

Aucun pays ne peut prétendre identifier tous les risques des milliers de médicaments commercialisés, tant leur expression biologique et temporelle est diverse - il y a, par exemple, un fossé entre une éruption cutanée immédiate et un trouble comportemental visible des années après un traitement. En France, médecins, pharmaciens et malades font remonter 20 000 à 40 000 notifications d'effets indésirables par an. Mais comment un médecin pourrait-il relier la maladie de Parkinson de son patient à un médicament pris 20 ans plus tôt ? Depuis 1980, des méthodes de pharmaco-épidémiologie ont été mises au point, notamment en France. Plus de 1 000 projets dans le monde testent des hypothèses sur de larges populations. La France était exemplaire sur ce plan dans les années 1980 et 1990 mais l'État s'est désinvesti. Par comparaison avec la plupart des pays développés, les ressources pour la recherche en pharmacovigilance sont très insuffisantes. Ainsi, pendant deux ans, notre unité n'a pu trouver les moyens de mener une étude reliant consommation de benzodiazépines - dont les Français sont les plus grands consommateurs au monde (somnifères ou tranquillisants) - et possible accroissement du risque de maladie d'Alzheimer, une cause pourtant nationale ! Irène Frachon (☛), qui a montré que le Mediator entraînait des dysfonctionnements des valves cardiaques, a eu des difficultés à financer son étude ! L'Inserm a un grand rôle à jouer dans l'invention de méthodes modernes d'évaluation. L'Afssaps pourrait en tirer parti. Le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales montre cependant que l'AMM du Mediator a perduré plus de dix ans après les premières alertes ! Il est impératif de renforcer la pharmacovigilance et de lui dédier un fonds d'intervention d'urgence, comme il en existe en Espagne, aux Pays-Bas et au Canada.

« Des méthodes modernes d'évaluation sont à inventer »

L'Actos

Antidiabétique à base de pioglitazone, une molécule qui induit une sensibilité accrue à l'insuline au niveau du foie, du tissu adipeux et du muscle squelettique. L'Afssaps en a suspendu l'utilisation en juin 2011, sur la base d'une étude demandée à la CNAMTS, montrant une association statistiquement significative entre pioglitazone et cancer de la vessie.

Propos recueillis par Nicolas Rigaud