

L'année 2005 du médicament : la dérégulation s'accroît

- Des autorisations de mise sur le marché sont octroyées en dépit d'une évaluation souvent inadéquate ou insuffisante.
- La politique de pharmacovigilance reste frileuse et prend surtout en compte les intérêts des firmes pharmaceutiques influentes.
- Des dérives promotionnelles restent incontrôlées, voire cautionnées sous couvert d'information du public.
- Les nouvelles règles en matière de transparence des agences du médicament n'ont pas été appliquées en 2005.
- Le prix accordés aux nouveaux médicaments n'ont toujours pas de rapport avec les coûts de recherche et développement, ni avec l'apport thérapeutique.
- En voulant maintenir à tout prix la compétitivité d'une industrie pharmaceutique en panne d'innovation, les pouvoirs publics en oublient leurs responsabilités vis-à-vis des populations.
- Un sursaut des institutions concernées est plus que jamais attendu, faute de quoi elles perdront encore en crédibilité.

Rev Prescrire 2006 ; 26 (269) : 140-150.

Nous présentons dans ce numéro de février, comme chaque année à la même époque, les tendances de l'évolution du marché français du médicament en 2005, telles qu'elles ressortent du travail d'analyse de la revue *Prescrire*.

Surtout des fausses nouveautés

600 dossiers de médicaments ont été analysés dans la revue en 2005, contre 685 en 2004, la différence étant liée principalement à un moindre nombre d'arrêts de commercialisation (lire les tableaux p. 142).

Sur ces 600 dossiers, on compte : 231 nouvelles spécialités (ou gammes), c'est-à-dire 231 nouveaux noms commerciaux (a) (dont plus des trois quarts correspondent à des copies), 124 compléments de gammes déjà sur le marché (nouveaux dosages, nouvelles formes ou nouvelles présentations), 52 changements notables d'autorisations de mise sur le marché (AMM) (dont la moitié sont des nouvelles indications ou des extensions des indications thérapeutiques), 37 changements divers, de nom commercial ou de composition (la nouveauté remplace dans ces différents cas ce qui existait auparavant), et 2 analyses avec plus de recul. Enfin, nous avons recensé 154 arrêts de commercialisation effectifs, dont 11 pour des raisons de pharmacovigilance (5 appartenant à la même famille d'"immunostimulants", lire p. 143).

Très peu de nouvelles substances. Si on exclut les copies, les nouvelles spécialités présentées dans la revue *Prescrire* en 2005 sont une cinquantaine. Certaines correspondent à des associations de substances déjà connues, à des formes pharmaceutiques pour l'administration de substances déjà connues par une nouvelle voie, à des réapparitions de substances dont la commercialisation avait cessé.

Par ailleurs, certaines nouvelles substances examinées en 2005 sont des dérivés très proches de substances déjà commercialisées : par exemple le *fosamprénavir*, simple précurseur métabolique de l'*amprénavir* ; le *mycophénolate sodique*, un sel, alors que le *mycophénolate mofétil* est un ester ; la *lévobupivacaïne*, simple isomère de la *bupivacaïne*, etc.

En définitive, il est apparu sur le marché français en 2005 une trentaine de substan-



ces nouvelles du point de vue chimique et pharmacologique, mais d'intérêt thérapeutique inégal.

Seulement 40 % des copies contiennent des substances d'intérêt majeur.

Parmi les 178 copies présentées dans la revue *Prescrire* en 2005, environ 40 % contiennent des substances dont la balance bénéfices-risques est bien évaluée et dont l'utilité est démontrée (cotation ++ dans nos tableaux). Parmi ces substances, 5 étaient jusqu'alors protégées en France par des brevets ou des certificats complémentaires de protection, et ont été copiées pour la première fois : par ordre alphabétique, l'acide alendronique (n° 266, p. 742), la ciprofloxacine (n° 259, p. 194-195), le fluconazole (n° 267, p. 826), le lisinopril (n° 267, p. 826-827), la simvastatine (n° 262, p. 426-427).

À l'opposé, 7 % des copies présentées en 2005 contiennent des substances ou des associations qu'il est préférable de ne pas utiliser (cotation - - dans nos tableaux). En particulier : le ciprofibrate ; l'association dextropropoxyphène + paracétamol + caféine ; la rilménidine ; etc.

AMM : le robinet trop ouvert

L'année 2005 du médicament, plus encore que l'année 2004, est marquée par un très faible nombre de nouveautés apportant un réel progrès thérapeutique : seule 1 spécialité a été cotée "Intéressant", et 4 autres ont été cotées "Apporte quelque chose" par la Rédaction (lire le tableau p. 142) (b).

Le Palmarès 2005 des médicaments de la revue *Prescrire* met en valeur ces médicaments (lire dans ce numéro p. 84-87).

20 nouveaux médicaments ou nouvelles indications ont apporté en 2005 un petit "plus" en terme d'efficacité clinique, ou de moindre risque, ou de meilleure praticité : ce sont les nouveautés cotées "Éventuellement utile".

À propos de 2 nouveautés, la Rédaction de la revue ne s'est pas prononcée, les données cliniques disponibles ne permettant pas de conclure sur le progrès apporté ; ces dossiers seront réexaminés dans quelques temps si des données complémentaires pertinentes le justifient.

Nette augmentation de nouveautés mal évaluées et faisant courir des risques injustifiés. Pour l'année 2005, on observe une nette augmentation du nombre des nouveautés cotées "Pas d'accord" par la Rédaction, leur dossier d'évaluation clinique faisant apparaître une balance bénéfices-risques défavorable. 19 nouveautés

ont fait l'objet de cette cotation "Pas d'accord" (dont 2 présentées à titre de mise en garde avant commercialisation) : 7 nouvelles substances, 9 nouvelles indications et 3 compléments de gamme.

Les nouvelles substances en question ont des effets indésirables graves, alors qu'il n'est pas prouvé qu'elles apportent un progrès thérapeutique tangible. Quelques exemples :

– l'efalizumab (Raptiva° - n° 266, p. 725-728), dans le psoriasis en plaques, entraîne des cancers cutanés et infections parfois graves ;

– le cétoximab (Erbixim° - n° 263, p. 495-498) + n° 266, p. 747), dans le cancer colorectal, cause notamment acnés et réactions d'hypersensibilité ;

– l'ibritumomab radiomarqué (Zevalin° - n° 260, p. 259-262 + n° 268, p. 25), dans certains lymphomes non hodgkiniens, complique les modalités d'administration du traitement, pour des résultats décevants y compris en termes d'effets indésirables ;

– le célécoxib (sous le nom d'Onsenal° - n° 265, p. 652) a été évalué pendant 6 mois seulement, à raison de 800 mg par jour, dans la prévention du cancer colorectal chez des patients ayant une polypose adénomateuse familiale ;

– la duloxétine (Yentreve° - n° 263, p. 491-494 et n° 267, p. 829), dans l'incontinence urinaire d'effort, cause vertiges, nausées, troubles hépatiques, tentatives de suicide, etc. ;

– la tasonerimine (Beromun° - n° 267 p. 816), dont les données d'efficacité dans le sarcome des tissus mous sont encore parcellaires, a un profil d'effets indésirables graves mal cerné ;

– la dactinomycine (Cosmegen° - n° 263, p. 499), un antibiotique employé depuis longtemps comme cytotoxique, expose la majorité des malades à des effets indésirables hématologiques, digestifs, hépatiques.

Plus inquiétant encore, la tolcapone (Tasmar° - n° 267, p. 812) est à nouveau commercialisée en France pour la maladie de Parkinson, avec certaines restrictions, alors que des atteintes hépatiques mortelles avaient conduit à l'arrêt de sa commercialisation en 1998.

Un constat non isolé. Le constat de la revue *Prescrire* est parfois qualifié de sévère par ceux qui le comparent aux textes promotionnels des firmes ou aux discours de leurs leaders d'opinion. Mais lorsqu'on le compare à celui d'autres équipes d'évaluation, il est simplement lucide. En 2004, la comparaison des cotations de la revue et des ASMR (cotation de l'amélioration du service médical rendu) de la Commission française de la transparence avait été éclairante (n° 256, p. 859-864). En 2005, nous

avons rendu compte d'une comparaison entre les cotations de la revue *Prescrire* et les jugements du bulletin d'information de l'Agence suédoise des produits de santé, qui a montré des appréciations similaires dans 74 % des cas et aucune divergence majeure (n° 264, p. 622-623).

AMM octroyées avec légèreté quelle que soit la procédure utilisée par la firme.

Les AMM des nouvelles substances, des nouvelles associations à doses fixes et des nouvelles indications présentées en 2005 dans la revue *Prescrire* ont été, plus souvent qu'en 2004, octroyées après une procédure européenne centralisée : 39 AMM européennes centralisées octroyées par la Commission européenne, sur avis de l'Agence européenne du médicament (EMA) ; 15 AMM par reconnaissance mutuelle d'une autorisation délivrée dans l'un des États de l'Union européenne ; 14 AMM françaises par procédure nationale, octroyées par l'Agence française des produits de santé (Afssaps).

Quelle que soit l'agence, la proportion de médicaments autorisés constituant des progrès thérapeutiques n'est pas très différente (lire les tableaux p. 143 et 144).

Il faut bien constater qu'en 2005, les agences dites de "régulation" ne jouent plus leur rôle de régulateur, et permettent l'arrivée sur le marché de médicaments qui exposent les patients à des risques parfois graves, sans leur offrir un progrès thérapeutique notable en contrepartie.

Prévention des risques médicamenteux : les agences dérangent peu les firmes influentes

Durant l'année 2005, diverses mesures prises par les autorités françaises ont visé à limiter les risques liés à des médicaments ou à des produits sans statut de médicament (sans AMM). ▶▶

.....
a- Si, pour chacun des nouveaux noms apparus sur le marché, on tient compte des différentes formes et présentations et des différents dosages, le total s'élève à 378 nouvelles spécialités (une spécialité correspondant à : une substance, une forme, un dosage et une présentation spécifiques ; par exemple : Dupontol° = dupontine en comprimés, à 10 mg, en boîte de 28 comprimés).

b- L'appréciation globale de la revue *Prescrire* (symbolisée par une expression du bonhomme *Prescrire*, alias Gaspard Bonhomme) porte sur le progrès thérapeutique, tangible pour le malade, apporté pour chaque médicament dans une indication précise : valeur absolue du médicament jugée sur sa balance bénéfices-risques, mais aussi valeur relative par rapport aux autres traitements disponibles (pour plus de précisions sur les 7 niveaux de l'échelle de cotation Gaspard, lire dans ce numéro p. 88).

Nouveautés et arrêts de commercialisation présentés dans la revue Prescrire depuis 10 ans (a)

		1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Nouveaux noms de médicaments vendus en officine (dont copies)	présentés aux médecins généralistes et/ou spécialistes	93 (50)	119 (b) (75)	171 (d) (114)	157 (b) (112)	196 (h) (158)	109 (i) (69)	167 (149)	135 (h)(p) (94)	194 (s) (155)	189 (w) (155)
	"ciblés" pharmaciens ou grand public	19 (8)	14 (11)	27 (21)	12 (11)	13 (12)	26 (j) (11)	15 (l) (7)	11 (11)	26 (t) (23)	21 (x) (18)
Nouveaux noms de médicaments vendus seulement à l'hôpital (dont copies)		19 (9)	21 (6)	28 (15)	25 (11)	21 (8)	31 (21)	29 (5)	19 (5)	13 (u) (1)	21 (5)
Compléments de gamme (formes, dosages, présentations) de médicaments déjà commercialisés (dont copies)		68	89	82	128 (58)	133 (87)	111 (k) (74)	84 (m) (59)	98 (86)	119 (v) (52)	124 (86)
Changements du libellé du RCP (dont nouvelles indications)		45	36 (c)	34 (e)	33	60	37	32	37 (22) (q)	56 (25)	52 (23)
Changements divers		31	42	36	70	69	37	23	31	29	26
Changements de nom		30	12	30	33	22	13	32 (n)	11	10	7
Changements de composition		14	39	57	83	10	8	12	5	0	4
Arrêts de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance		7	11	4	9	3	14	3	5 (r)	5	11 (r,y)
Arrêts de commercialisation pour autres raisons		118	161	187	332 (f)	193	216	243	206	229	143 (z)
Réanalyses "avec plus de recul"		5	3	12	12	3	7	5	2	2	2
A.T.U. (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte		3	4	4	0 (g)	1	4	1 (o)	1	2	0
Hors A.M.M.		0	1	3	0	0	1	0	0	0	0
Nombre total de dossiers étudiés		452	552	675	894	724	614	646	561	685	600

a- Ce tableau regroupe l'ensemble des nouveautés présentées, et pas seulement les nouvelles spécialités ou indications comme dans le tableau ci-dessous relatif aux cotations Prescrire. Y figurent aussi les arrêts de commercialisation.

b- Dont 4 spécialités en co-commercialisation.

c- Dont 10 en co-commercialisation, 3 à base de somatropine et 5 à base de calcitonine.

d- Dont 10 en co-commercialisation.

e- Dont 14 en co-commercialisation.

f- Augmentation liée en partie à la mise en place d'un meilleur système de repérage par la revue Prescrire (lire n° 202, page 59).

g- Un des 128 compléments de gamme de 1999 était sous ATU.

h- Dont 8 spécialités en co-commercialisation.

i- Dont 8 spécialités en co-commercialisation et 1 réapparition.

j- Dont 8 réapparitions et 7 spécialités homéopathiques.

k- Dont 2 en co-commercialisation.

l- Dont 5 spécialités homéopathiques et 8 réapparitions.

m- Dont 6 spécialités en co-commercialisation.

n- Dont 13 de la seule firme Irex.

o- Une autre ATU (pour Actiq®) est devenue AMM en cours d'année.

p- Dont 2 spécialités sous 7 indications différentes (et comptées pour 7).

q- Dont 2 nouvelles indications pour la même spécialité.

r- Sans compter les antibiotiques pour la voie nasale et/ou oropharyngée, qui n'ont été retirés du marché que par précaution.

s- Dont 3 réapparitions, 5 noms de marque d'inhalateurs aspartate et 1 en co-commercialisation.

t- Dont 2 nouvelles spécialités ciblées grand public et 2 spécialités homéopathiques.

u- Dont 1 spécialité sous 2 indications, et 1 réapparition.

v- Dont 5 en co-commercialisation.

w- Dont 3 spécialités en co-commercialisation, 3 réapparitions et 2 spécialités non commercialisées au 23 décembre 2005.

x- Dont 2 spécialités homéopathiques.

y- Dont 5 médicaments composés d'antigènes bactériens à visée immunostimulante.

z- Correspondant à 58 noms commerciaux disparaissant du marché.

La cotation des nouveaux médicaments dans la revue Prescrire depuis 15 ans

	Nombre de nouvelles spécialités ou indications (a)														
	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Bravo	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Intéressant	7 (b)	1	1	1	3	16 (h)	3 (j)	2	1	4 (s)	2	4	4	0	1
Apporte quelque chose	9 (c)	15	8	12 (f)	15	8	12	17 (n)	17	9	11	9	5	6	4
Éventuellement utile	20	44 (d)	15	27	15	25 (i)	38 (k)	23 (o)	20	24 (j)	17 (u)	18	23	12	20
N'apporte rien de nouveau (dont copies)	51	69	61 (e)	65 (g)	52	85 (67)	125 (l)	193 (p)	165 (r)	219 (t)	157 (v)	196 (w)	133 (t)	196 (x)	193 (z)
Pas d'accord	3	8	2	6	1	3	0 (m)	4 (q)	3	2	9	6 (x)	7 (j)	7 (y)	19 (α)
La Rédaction ne peut se prononcer	4	7	4	10	5	16	6	4	9	5	7	0	6 (w)	4	2
Total	94	144	91	121	91	154	184	243	215	263	203	233	178	225	239

a- Pour des raisons de place, ce tableau reprend les résultats de seulement 15 ans d'analyse. Les lecteurs intéressés par les résultats des années précédentes (1981 à 1990) peuvent les retrouver dans le n° 213 de la revue, page 59.

b- Ce tableau comprend les nouvelles spécialités et indications présentées à la fois aux médecins et aux pharmaciens par les firmes pharmaceutiques en ville ou à l'hôpital, et depuis cette année 2005 les compléments de gamme (nouveaux dosages, nouvelle formes et présentations de médicaments déjà commercialisés) et les spécialités de conseil officiel et d'automédication qui ont fait l'objet d'une cotation Prescrire.

c- Dont 3 spécialités à base de somatropine et 3 di-phosphonates.

d- Dont 7 insulines en cartouches.

e- Dont 12 insulines en cartouches.

f- Dont 3 insulines en cartouches.

g- Dont 5 spécialités à base de somatropine.

h- Dont 3 insulines en cartouches.

i- Dont 8 spécialités pour la même indication thérapeutique : éradication d'*Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale.

j- Dont 7 insulines en stylos jetables.

k- Dont 2 en co-commercialisation.

l- Dont 4 en co-commercialisation et 2 à base de somatropine.

m- Dont 8 spécialités en co-commercialisation et 5 à base de calcitonine.

n- 4 cotations "Pas d'accord" de 1997 ont concerné des compléments de gamme et ne figurent donc pas dans ce tableau.

o- Dont 6 en co-commercialisation et 1 spécialité sous ATU.

p- Dont 4 en co-commercialisation, 1 spécialité sous ATU et 1 utilisation hors AMM.

q- Dont 14 en co-commercialisation, 1 utilisation hors AMM et 1 commercialisation avortée.

r- Dont 1 utilisation hors AMM.

s- Dont 4 en co-commercialisation.

t- Dont 3 spécialités réexaminées avec plus de recul.

u- Dont 6 en co-commercialisation.

v- Dont 2 en co-commercialisation.

w- Dont 3 spécialités sous ATU, 2 examinées avec plus de recul et 1 hors AMM.

x- Dont 6 en co-commercialisation, 5 associations, 5 réapparitions, 7 spécialités homéopathiques, 5 examinées avec plus de recul.

y- Dont 2 examinées avec plus de recul.

z- Dont 2 spécialités en co-commercialisation, 1 examinée avec plus de recul et 1 finalement non commercialisée.

α- Dont 1 examinée avec plus de recul.

β- Dont 2 spécialités en co-commercialisation, et 1 non commercialisée au 23 décembre 2005.

γ- Dont 2 spécialités examinées avec plus de recul, 1 en co-commercialisation, et 3 finalement non commercialisées au 31 décembre 2005.

Nouveautés à AMM européenne centralisée présentées en 2005

Cotation (a)	Nombre	DCI - (noms commerciaux)
Bravo	0	–
Intéressant	0	–
Apporte quelque chose	2	<i>pemetrexed</i> (Alimta [°]) (b), <i>zinc</i> (Wilzin [°])
Éventuellement utile	5	<i>bortézomib</i> (Velcade [°]), <i>fulvestrant</i> (Faslodex [°]), <i>insuline glargine</i> (Lantus [°]), <i>miglustat</i> (Zavesca [°]), <i>prégabaline</i> (Lyrica [°]) (c)
N'apporte rien de nouveau	10	<i>abacavir + lamivudine</i> (Kivexa [°]), <i>aripiprazole</i> (Abilify [°]), <i>bivalirudine</i> (Angiox [°]), <i>cytarabine liposomale</i> (Depocyte [°]), <i>fosamprenavir</i> (Telzir [°]), <i>pemetrexed</i> (Alimta [°]) (d), <i>pramipexole</i> (Sifrol [°]), <i>prégabaline</i> (Lyrica [°]) (e), <i>strontium ranélate</i> (Protelos [°]), <i>vaccin cholérique</i> (Dukoral [°])
Pas d'accord	8	<i>célécoxib</i> (Onsenal [°]) (f), <i>cétuximab</i> (Erbix [°]), <i>duloxétine</i> (Yentreve [°]) (f), <i>étaluzumab</i> (Raptiva [°]), <i>ibritumomab</i> (Zevalin [°]), <i>rosiglitazone + metformine</i> (Avandamet [°]), <i>tasonermine</i> (Beromun [°]), <i>tolcapone</i> (Tasmar [°])
La Rédaction ne peut se prononcer	1	<i>porfimère</i> (PhotoBarr [°])
Total	26	

a- Sur les degrés de cette cotation, lire dans ce numéro page 88.

b- Dans le mésothéliome pleural non résécable.

c- Dans les douleurs neuropathiques.

d- Dans le cancer bronchique non à petites cellules.

e- En association dans l'épilepsie.

f- Non commercialisé au 31 décembre 2005.

Nouveautés à AMM par reconnaissance mutuelle présentées en 2005

Cotation (a)	Nombre	DCI - (noms commerciaux)	Pays rapporteur
Bravo	0	–	–
Intéressant	1	<i>vaccin varicelle</i> (Varivax [°])	Italie
Apporte quelque chose	0	–	–
Éventuellement utile	3	<i>éplérénone</i> (Inspra [°]) <i>éthinyloestradiol + étonogestrel</i> (Nuvaring [°]) <i>vaccin méningo-encéphalite à tiques</i> (Ticovac [°] enfants)	Pays-Bas Pays-Bas Autriche
N'apporte rien de nouveau	11	<i>bétaméthasone + calcipotriol</i> (Daivobet [°]) <i>calcitriol</i> (Silkis [°]) <i>ciclopirox olamine</i> (Sebiprox [°]) <i>épinastine</i> (Purivist [°]) <i>évérolimus</i> (Certican [°]) <i>lévobupivacaïne</i> (Chirocaïne [°]) <i>metformine + glibenclamide</i> (Glucovance [°]) <i>mycophénolate sodique</i> (Myfortic [°]) <i>nébivolol</i> (Nébilox [°] - Témérit [°]) <i>solifénacine</i> (Vesicare [°]) <i>vaccin typhoïde + vaccin hépatite A</i> (Tyavax [°])	Danemark Pays-Bas France Suède Suède Suède France France Pays-Bas Pays-Bas Royaume-Uni
Pas d'accord	0	–	
La Rédaction ne peut se prononcer	0	–	
Total	15		

a- Sur les degrés de cette cotation, lire dans ce numéro page 88.

Nouveautés à AMM française, par procédure nationale, présentées en 2005

Cotation (a)	Nombre	DCI - (noms commerciaux)
Bravo	0	–
Intéressant	0	–
Apporte quelque chose	1	<i>vaccin varicelle</i> (Varilrix [°])
Éventuellement utile	0	–
N'apporte rien de nouveau	3	<i>éthinyloestradiol + norgestimate</i> (Triafemi [°] , Tricilest [°]), <i>gluconate de lithium</i> (Lithioderm [°]), <i>oxycodone</i> (Oxynorm [°])
Pas d'accord	2	<i>dactinomycine</i> (Cosmegen [°]), <i>tramadol</i> solution buvable (Contramal [°] , Topalgic [°])
La Rédaction ne peut se prononcer	0	–
Total	6	

a- Sur les degrés de cette cotation, lire dans ce numéro page 88.

► **Retraits du marché très tardifs, dont un retrait posthume...** À l'exception du retrait du marché européen du vaccin hexavalent Hexavac[°], en raison de doutes sur la protection à long terme contre l'hépatite B (n° 266, p. 746), les retraits du marché pour raison de pharmacovigilance qui ont eu lieu en 2005 ont concerné des substances dont les effets indésirables étaient connus depuis longtemps.

Ainsi, la *thioridazine* a fait l'objet d'une succession de changements de libellé (Melleril[°] - n° 259, p. 192). Puis des arrêts de commercialisation des différentes spécialités de la gamme se sont échelonnés, avant disparition définitive du marché mondial en 2005, en raison d'une balance bénéfices-risques défavorable, connue depuis une quinzaine d'années (n° 217, p. 356), dont des troubles du rythme cardiaque graves dose-dépendants (n° 263, p. 506-507).

En 2005, l'Afssaps a demandé le retrait du marché de 8 spécialités composées d'antigènes bactériens à visée immunostimulante (vendues sous 5 noms commerciaux) : des effets indésirables d'ordre allergique ou cutané avaient été signalés depuis au moins 1998, tandis que l'efficacité était apparue similaire à celle d'un placebo dès les années 1990 (n° 266, p. 745-747).

L'Afssaps a demandé en 2005, par précaution, le retrait du marché de 12 spécialités (vendues sous 10 noms commerciaux) contenant un antibiotique et destinées à la voie nasale ou oropharyngée (n° 264, p. 578 et 588). Ces mesures vont dans le bon sens. Mais pour un meilleur usage des antibiotiques, il y a bien d'autres mesures plus énergiques à prendre, comme le montrent les résultats de l'étude de l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes, ex-Credes) sur ce qui influence la prescription d'antibiotiques (n° 261, p. 379).

À côté de ces retraits tardifs, l'Afssaps a renouvelé en 2005 le sursis accordé au *cisapride* (Prepulsid[°]) qui reste disponible à l'hôpital pour les nourrissons et les enfants, malgré les troubles du rythme parfois graves qui ont justifié un retrait du marché mondial pour les adultes (n° 258, p. 104 et n° 262, p. 431).

Outre le sursis renouvelable, l'Afssaps pratique à l'occasion le "retrait d'AMM posthume" : ainsi, l'AMM de l'association *almitrine + raubasine* (Duxil[°]) a été retirée, en raison de neuropathies périphériques mises en évidence il y a 20 ans, après que la firme ait cessé la commercialisation depuis quelques mois (n° 266, p. 743).

Certaines décisions de retrait de l'Afssaps ont concerné des produits à base de plantes n'ayant pas le statut de médicament et donc pas d'AMM, ce qui laisse espérer un ►►

► début de contrôle de ce vaste marché. Les plantes en cause étaient, par exemple : le *millepertuis*, à risque d'interactions médicamenteuses ; l'*Aloe vera*, la *bourdaine*, le *casacara*, dérivés laxatifs à marge thérapeutique relativement étroite ; le *yohimbé*, qui contient de la *yohimbine* inscrite sur la liste I des substances vénéneuses ; le *gui*, qui paraît cytotoxique in vitro ; l'*éphédra*, qui contient de l'*éphédrine* à structure chimique proche de l'*amphétamine* et aux effets indésirables cardiovasculaires (n° 259, p. 189, n° 262, p. 422 et n° 264, p. 581).

Quelques timides classements sur les listes de substances vénéneuses. Certaines substances ont été inscrites sur la liste des stupéfiants. Là encore, on note une mesure posthume prise par les autorités sanitaires françaises : 5 ans après son retrait du marché français (n° 192, p. 116), l'*amineptine* (ex-Survector^o) a été classée comme stupéfiant en raison de syndromes de dépendance mis en évidence dès les années 1980 (n° 257, p. 14-15).

Depuis fin 2003, les spécialités à base de *clorazépate dipotassique* (Tranxène^o) pour la voie orale contenant une dose supérieure ou égale à 50 mg par unité de prise étaient

soumises à une réglementation analogue à celle des stupéfiants : ordonnance sécurisée et traitement limité à 28 jours. La dose par unité de prise pour laquelle s'applique cette réglementation a été abaissée à 20 mg, en raison du risque de pharmacodépendance et d'abus connu de longue date (n° 262, p. 421). Cette mesure a été suivie par l'arrêt de commercialisation des comprimés Tranxène^o 50 mg et la mise sur le marché d'un dosage à 20 mg pourtant peu susceptible de limiter les risques d'abus (n° 268, p. 21).

Des plantes ont été classées comme stupéfiants en 2005 en raison de leurs propriétés toxicomanogènes : notamment *Banisteriopsis caapi*, encore appelée ayahuasca, ou caapi, ou yagé, aux propriétés hallucinogènes (n° 263, p. 501).

Des modifications de RCP, souvent tardives et discrètes. Parmi les modifications de résumés des caractéristiques (RCP) demandées par l'Afssaps en raison d'effets indésirables, on peut retenir :

- une contre-indication en cas d'hémorragie cérébrale du *piracétam* (Nootropyl^o et autre), commercialisé depuis plus de 30 ans en France (n° 257, p. 23). Une mise en garde a aussi été ajoutée pour les patients ayant des troubles d'hémostase, une hémorragie sévère ou devant subir une intervention chirurgicale à risque hémorragique. L'indication dans les suites d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, non justifiée, a enfin été retirée du RCP (n° 263, p. 505) ;
- une mise en garde relative à l'*olanzapine* injectable (Zyprexa^o) en raison d'effets indésirables graves signalés, dont des dépressions respiratoires, des hypotensions artérielles, des bradycardies et des décès (n° 258, p. 105) ;
- des mises en garde et des précautions d'emploi pour l'*aripiprazole* (Abilify^o) liées à des risques d'accidents vasculaires cérébraux, apparatus dose-dépendants pour ce neuroleptique (n° 259, p. 197) ;
- une mise en garde relative au risque de surmortalité sous *galantamine* (Reminyl^o), mesure minimale pour une substance dont l'intérêt thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer est pour le moins réduit (n° 259, p. 197) ;
- une mise en garde concernant le risque d'atteintes musculaires graves (rhabdomyolyse) sous *ézétimibe* (Ezetrol^o) (n° 261, p. 350) ;
- une mise en garde relative à des leucémies liées à la prise de *mitoxantrone* (Elsep^o, et Novantrone^o hors AMM) dans certains cas de sclérose en plaques (n° 258, p. 105) ;
- une mise en garde dans le RCP de l'*imatinib* (Glivec^o) à la suite de résultats d'études de carcinogénicité chez des rats (n° 262, p. 432).

Nouvelles indications à AMM européenne centralisée présentées en 2005 (a)

Cotation (b)	Nombre	DCI - (noms commerciaux) - Indications
Bravo	0	–
Intéressant	0	–
Apporte quelque chose	1	<i>trastuzumab</i> (Herceptin ^o) dans certains cancers du sein, en association au <i>docétaxel</i>
Éventuellement utile	4	<i>docétaxel</i> (Taxotere ^o) dans le cancer de la prostate ; <i>étanercept</i> (Enbrel ^o) dans la spondylarthrite ankylosante ; <i>imiglucérase</i> (Cerezyme ^o) dans la maladie de Gaucher de type 3 ; <i>paclitaxel</i> (Paxene ^o) dans le sarcome de Kaposi lié au sida
N'apporte rien de nouveau	4	<i>acide ibandronique</i> (Bondronat ^o) en prévention des complications des métastases osseuses dans le cancer du sein ; <i>darbépoéitine alfa</i> (Aranesp ^o) dans l'anémie liée à la chimiothérapie des cancers ; <i>étanercept</i> (Enbrel ^o) dans le psoriasis en plaques ; <i>olanzapine</i> (Zyprexa ^o - Zyprexa Velotabs ^o) en prévention des récurrences chez les patients atteints de trouble bipolaire
Pas d'accord	5	<i>léflunomide</i> (Arava ^o) dans le rhumatisme psoriasique ; <i>pioglitazone</i> (Actos ^o) en monothérapie dans le diabète de type 2 ; <i>pioglitazone</i> (Actos ^o) en association dans le diabète de type 2 ; <i>rosiglitazone</i> (Avandia ^o) en monothérapie dans le diabète chez les patients diabétiques de type 2 ; <i>rosiglitazone</i> (Avandia ^o) en association dans le diabète de type 2
La Rédaction ne peut se prononcer	1	<i>caspofungine</i> (Cancidas ^o) dans les infections fongiques présumées chez des patients adultes neutropéniques
Total	15	

a- En 2005, il n'y a pas eu de nouvelle indication à AMM par reconnaissance mutuelle présentée dans la revue *Prescrire*.

b- Sur la signification des degrés de cette cotation de la revue *Prescrire*, lire dans ce numéro page 88.

Nouvelles indications à AMM française par procédure nationale présentées en 2005

Cotation (a)	Nombre	DCI - (noms commerciaux) - Indications
Bravo	0	–
Intéressant	0	–
Apporte quelque chose	0	–
Éventuellement utile	4	<i>doxycycline</i> (Doxypalu ^o) en prévention du paludisme ; <i>pilocarpine</i> (Salagen ^o) dans la sécheresse buccale du syndrome de Gougerot-Sjögren ; <i>toxine botulique A</i> (Botox ^o) dans l'hyperhidrose axillaire primaire ; <i>valaciclovir</i> (Zelitrex ^o) dans la prévention de l'herpès orofacial
N'apporte rien de nouveau	3	<i>ciclopirox olamine</i> (Mycoster ^o) dans la dermatite séborrhéique ; <i>gemcitabine</i> (Gemzar ^o) dans le cancer du sein métastasé, avec le <i>paclitaxel</i> ; <i>simvastatine</i> (Lodalès ^o - Zocor ^o) dans l'hypercholestérolémie de type III
Pas d'accord	1	<i>atorvastatine</i> (Tahor ^o) dans l'hypercholestérolémie de type III
La Rédaction ne peut se prononcer	0	–
Total	8	

a- Sur la signification des degrés de cette cotation de la revue *Prescrire*, lire dans ce numéro page 88.

De simples communiqués. D'autres informations bienvenues ont fait l'objet de communiqués de l'Afssaps, sans autres mesures préventives concrètes :

- une mise en garde contre l'utilisation dans la chirurgie de la cataracte de la *lidocaïne* (Xylocaïne[®]) 2 % gel urétral, destinée à l'anesthésie locale en urologie, à la suite de notifications d'effets indésirables oculaires graves (n° 257, p. 23) ;
- une incitation à la non-administration simultanée intrarachidienne et intraveineuse de cytotoxiques (n° 265, p. 665) ;
- le constat de l'absence de démonstration d'effet thérapeutique des phytoestrogènes dans les troubles liés à la ménopause, et dans la prévention de la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences et de certains risques liés à leur consommation au long cours (bulletins *Vigilance* de l'Afssaps n° 26 - avril 2005, p. 5) (n° 242, p. 603-609).

Pendant ce temps, d'autres pays font preuve de plus d'énergie et de fermeté vis-à-vis des firmes. Des mesures bienvenues prises dans certains pays, y compris de l'Union européenne, ne l'ont pas été en France.

Ainsi, une *aspirine* associée (Alka-Seltzer[®]) a simplement fait l'objet de restrictions d'indications en France, alors que les autorités sanitaires espagnoles ont eu une attitude plus radicale avec le retrait de l'*aspirine* de la composition de cette spécialité, très promue auprès du grand public et traditionnellement utilisée pour "les lendemains de fête" (n° 266, p. 737). Une autre *aspirine* "cachée" est réapparue en cours d'année 2005 sur le marché français : Solucétyl[®] (n° 268, p. 24).

L'Agence espagnole du médicament a interdit les préparations magistrales à base de diverses substances amaigrissantes, dont le *benfluorex* (Mediator[®]), dérivé anorexigène amphétaminique retiré du marché en raison d'effets indésirables graves (hypertension artérielle pulmonaire et valvulopathie) (n° 264, p. 589).

À la suite d'une procédure d'arbitrage demandée par la Finlande, l'Agence européenne du médicament (EMA) a conclu à une balance bénéfices-risques globalement positive du *nimésulide* (Nexen[®]), anti-inflammatoire aux effets indésirables hépatiques graves. L'Afssaps a repris les conclusions de l'EMA, alors que la commercialisation du *nimésulide* est suspendue, depuis 2002, en Finlande et en Espagne (n° 228, p. 356).

Le *véralipride* (Agréal[®]), un neuroleptique commercialisé en France, comme il l'était en Espagne, pour le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause, a été retiré du marché espagnol en raison de ses effets in-

désirables, syndromes parkinsoniens notamment (n° 264, p. 589).

Le retrait de l'association *dextropropoxyphène + paracétamol* (Di-Antalvic[®] ou autre) des marchés britannique et suédois a été programmé en raison de décès par intoxication massive volontaire ou non (n° 259, p. 197 et n° 265, p. 665). Les spécialités à base de *dextropropoxyphène* sont aussi retirées du marché suisse depuis 2003. Selon un communiqué de presse du 28 juillet 2005, l'Afssaps « n'envisage pas de prendre des mesures particulières », et rappelle simplement la nécessité d'observer la posologie recommandée.

Information au compte-gouttes sur des médicaments récents à problèmes.

Le feuillet des coxibs a continué en 2005. L'Agence européenne du médicament a pris des demi-mesures avec des modifications des RCP des coxibs : une contre-indication chez certains patients ainsi qu'une mise à jour de l'information concernant les patients qui ont des facteurs de risques cardiovasculaires (n° 260, p. 281, et n° 264, p. 589). L'Afssaps a simplement suivi les conclusions de l'EMA.

Le *valdécoxib* (Bextra[®], non commercialisé en France) a été retiré du marché américain à la demande de la Food and Drug Administration (FDA) (n° 261, p. 350), et depuis, la Commission européenne a décidé la suspension de l'AMM européenne centralisée du *valdécoxib* pour balance bénéfices-risques défavorable (n° 267, p. 825). L'AMM du *parécoxib* (Dynastat[®]) a été suspendue par l'Agence suisse du médicament (n° 263, p. 508). Aux États-Unis d'Amérique, la FDA a rejeté la demande d'AMM pour le *parécoxib* (n° 266, p. 736).

En France, au 31 décembre 2005, on attend toujours qu'une évaluation des dégâts imputables au *rofécóxib* (ex-Vioxx[®]) soit rendue publique. Le *parécoxib* est toujours commercialisé à l'hôpital. Le *célécoxib* (Celebrex[®]) est toujours commercialisé, en ville et à l'hôpital, alors qu'il n'est pas plus efficace que les AINS classiques et n'apporte pas d'avantage tangible en termes d'effets indésirables digestifs graves, mais qu'il expose à des risques d'effets indésirables graves cardiovasculaires et cutanés (n° 263, p. 512-513).

Les anticorps monoclonaux, alias *-mab*, qui ont été mis avec empressement sur le marché, restent encore mal connus quant à leurs effets indésirables. Ainsi, des hépatites graves et une augmentation du risque de lymphomes ont été observées sous *infliximab* (Remicade[®]) (n° 261, p. 352). Des réactions allergiques, des thrombopénies, des leucopénies et des infections ont été notifiées sous *adalimumab* (Humira[®]) (n° 261, p. 352). Des réactions d'hypersensibilité, en cours et après perfusion, et une hypoma-

gnésémie sont venues s'ajouter aux effets indésirables déjà connus du *cétuximab* (Erbix[®]) : atteintes cutanées, réactions d'hypersensibilité et pneumopathies interstitielles (n° 266, p. 747). De nouvelles données sur la cardiotoxicité du *trastuzumab* (Herceptin[®]) sont venues renforcer celles des essais cliniques initiaux (n° 266, p. 747). Pourtant, l'Afssaps apporte peu d'informations dans ce domaine aux professionnels et aux patients, alors que les indications de ces médicaments s'élargissent et concernent plus de patients.

Cosmétovigilance : quelques signes encourageants. Si l'Agence française de produits de santé peine à se montrer décisive dans le domaine du médicament, on a pu noter en 2005 des petits progrès dans la surveillance des produits cosmétiques.

Selon la loi du 9 août 2004 relative à la santé publique, en cas de « danger grave pour la santé humaine », l'Afssaps a la possibilité de suspendre ou d'interdire la fabrication et la vente de produits cosmétiques (n° 259, p. 187-188). Ainsi, des produits à base de *vitamine K1*, utilisés comme soins "anti-rougeurs" après des interventions chirurgicales et/ou esthétiques, ont été retirés du marché français en raison de cas graves de sensibilisation (bulletins *Vigilance* de l'Afssaps n° 25 - février 2005, p. 4 et n° 26 - avril 2005, p. 4).

Fin 2004, le baume corporel pour nourrissons Vicks Babybalm[®], contenant des dérivés terpéniques, a été retiré du marché en raison d'effets indésirables neurologiques, notamment des convulsions (n° 257, p. 22 et n° 265, p. 669).

L'Afssaps a demandé le retrait, auprès des médecins concernés, d'un lot du masque cosmétique pour application cutanée Amelan R[®], contenant de l'*hydroquinone* à 9 %, en raison du risque de dépigmentations et d'hyperpigmentations irréversibles lors d'application sur la peau. Cette substance n'est autorisée en cosmétique qu'en application sur les cheveux et à 0,3 % au maximum (n° 267, p. 822).

Des restrictions à l'utilisation de certains éthers de glycol en cosmétologie ont été annoncées fin 2005, avec application dans un délai de deux mois (nous y reviendrons dans un prochain numéro).

Mise en place d'un suivi des déclarations de matériovigilance. Sur le site internet de l'Afssaps, un service permet désormais aux notificateurs d'effets indésirables relatifs à un dispositif médical, de suivre le devenir de leurs déclarations, le suivi du dossier et, le cas échéant, les mesures prises.

Un exemple de matériovigilance active a été l'enquête sur les complications de ►►

Les agences du médicament annoncent leur volonté de transparence, mais on attend des faits

Le nouveau cadre législatif européen du médicament adopté en 2004 a fait naître beaucoup d'espoir en matière de transparence des agences du médicament. La Directive 2004/27/CE et le Règlement (CE) 726/2004 imposent en effet aux agences du médicament, européenne et nationales, des obligations claires en matière d'accès du public aux documents qu'elles détiennent. L'application de ces textes est susceptible de mettre fin à une longue tradition d'opacité dans ces institutions (n° 258, p. 144-145).

Diverses "affaires" récentes de pharmacovigilance, dont le retrait mondial du *rofécovib* (ex-Vioxx®) en septembre 2004, ont par ailleurs mis les agences du médicament devant leurs responsabilités, en particulier en matière de transparence (n° 259, p. 222-225).

Une Directive européenne explicite.

Au 10 janvier 2006, la transposition en droit français de la Directive 2004/27/CE est encore embryonnaire. Seuls quelques articles de la Directive ont été transposés : des articles relatifs aux médicaments génériques et aux autorisations de mise sur le marché, intéressant principalement les firmes pharmaceutiques (n° 267, p. 817-818).

Les articles relatifs à la transparence et à l'indépendance de l'agence nationale, en l'occurrence l'Afssaps, ne sont pas encore transposés, bien que la date limite de transposition ait été fixée au 30 octobre 2005.

Il s'agit en particulier de l'article 126 ter qui stipule :

« (...) les États membres veillent à ce que les agents de l'autorité compétente chargés d'accorder les autorisations, les rapporteurs et les experts chargés de l'autorisation et du contrôle des médicaments n'aient dans l'industrie pharmaceutique aucun intérêt financier ou autre qui pourrait nuire à leur impartialité. Ces personnes font chaque année une déclaration de leurs intérêts financiers.

En outre, les États membres veillent à ce que l'autorité compétente rende accessible au public son règlement intérieur et celui de ses comités, l'ordre du jour de ses réunions, les comptes rendus de ses réunions, assortis des décisions prises, des détails des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires ».

D'autres articles de la Directive concernent l'accès du public aux documents d'évaluation des agences. Ainsi l'article 21-4 exige que « Les autorités compétentes mettent sans retard à la disposition du public les rapports d'évaluation (NDLR : ayant servi de base à l'octroi de l'AMM) et les raisons justifiant leur avis (...). Les motifs sont indiqués séparé-

ment pour chaque indication (...) ». L'article 102, qui concerne les « informations recueillies sur les effets indésirables des médicaments (...) », précise qu'elles sont enregistrées dans la base de données de l'agence, et « doivent pouvoir être consultées en permanence par tous les États membres et par le public sans délai ».

L'Agence française en retard. L'Afssaps a commencé à se préparer à ses nouvelles obligations. Les déclarations publiques du Directeur général de l'Afssaps sur les "détails de la nouvelle législation communautaire", la décision publiée au *Journal Officiel* du 20 octobre créant un groupe référent sur l'indépendance de l'expertise, la publication sur le site de l'Agence de "nouvelles règles pour la prévention des conflits d'intérêts" sont autant de signes positifs.

Néanmoins fin 2005, on constate que :

- la majorité des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et des notices des médicaments autorisés en France ne sont pas accessibles sur le site internet de l'Agence, malgré quelques progrès (4 338 RCP accessibles pour 16 506 spécialités autorisées) ;
- les rapports d'évaluation (alias RAPPE) des médicaments autorisés par la France sont encore rares sur ce site (22 au 31 décembre 2005) au regard du nombre de médicaments autorisés, et que certains RAPPE sont rendus publics très tardivement (par exemple deux ans après l'octroi de l'AMM pour Exanta® et Melagatran®) ;
- aucun agenda des réunions des diverses commissions et groupes de travail de l'agence n'est rendu public, si ce n'est celui des réunions de la Commission de matériovigilance ;
- aucun compte rendu consistant de ces réunions n'est rendu public ;
- en matière de pharmacovigilance, le rapport annuel 2004 de l'agence fait état de 2 940 rapports périodiques de surveillance des effets indésirables d'un médicament (PSUR) transmis à l'Afssaps, de 43 dossiers présentés au comité technique de pharmacovigilance, de 18 dossiers présentés à la Commission nationale de pharmacovigilance, et qu'aucun de ces documents n'a été rendu public (n° 266, p. 793-796).

En 2005, l'Afssaps est donc restée presque aussi opaque que depuis sa création. Et en ne transposant pas rapidement et complètement la Directive 2004/27/CE, les autorités sanitaires françaises ne semblent pas avoir fait de la crédibilité de leur AMM des produits de santé une priorité. Il faudra bien que la situa-

tion évolue en 2006, faute de quoi, patients et professionnels feront encore moins confiance à cette agence.

L'Agence européenne du médicament (EMA) très insuffisante. Le Règlement (CE) 726/2004 qui concerne le fonctionnement de l'Agence européenne (EMA) est entré en application. Au 20 novembre 2004, le Conseil d'administration de l'agence devait avoir arrêté les modalités d'application du Règlement au fonctionnement de l'agence (n° 252, p. 544).

Pour ce qui concerne la transparence de l'Agence, il y a un an et demi que le règlement devrait s'appliquer, et en particulier son article 73 qui précise que : « L'Agence constitue un registre (...) afin de rendre disponibles tous les documents accessibles au public conformément au présent règlement (...) ». Parmi les documents de l'EMA qui doivent être rendus accessibles au public, selon le Règlement, on compte notamment : les rapports d'évaluation pour les médicaments autorisés par l'EMA ; les informations sur les retraits de demandes d'AMM par les firmes, avec les raisons de ces retraits et les motifs de refus d'AMM ; la liste des conditions à remplir par la firme en cas d'octroi d'AMM sous conditions ; les informations sur les effets indésirables graves et autres données de pharmacovigilance ; la déclaration des conflits d'intérêts potentiels pour les rapporteurs et les experts de l'ensemble des commissions ; etc.

Au 6 décembre 2005, sur le tableau récapitulatif consultable sur le site internet de l'agence (<http://www.emea.eu.int>) et intitulé "EMA implementation of the new EU pharmaceutical legislation", les points concernant la transparence, la publication de l'information sur les retraits et sur les refus d'AMM, et la communication en matière de pharmacovigilance, se trouvent à la fin de la liste ; et aucune mesure d'application n'est signalée.

Quelques petites améliorations concernent certains documents déjà habituellement disponibles sur le site internet de l'Agence, mais il n'y a pas de mise en œuvre énergique d'une véritable politique de transparence.

En somme. Au-delà des déclarations de bonnes intentions, affichées par leurs responsables, les agences française et européenne du médicament fonctionnent encore dans l'opacité. Pourtant un cadre législatif les oblige désormais à changer de méthode.

©LRP

► la mise en place de bandelettes de soutien au cours d'interventions chirurgicales destinées au traitement d'incontinences urinaires d'effort ou de prolapsus (n° 260, p. 275 et dans ce numéro p. 110).

Dans un communiqué daté du 12 mai 2005, l'Afssaps a rappelé les obligations de matériovigilance en matière de radioprotection, à la suite de l'exposition de patients à une dose supérieure de 20 % à celle prévue pour un traitement anticancéreux.

Les exemples de surveillance active de dispositifs médicaux sont certes encore peu nombreux, mais, dans ce marché vaste et peu régulé, ils vont dans le bon sens.

La publicité, auprès des professionnels de santé comme du public, n'est quasiment plus contrôlée

Les résultats visibles du travail de la Commission française chargée du contrôle de la publicité ont été particulièrement maigres en 2005 : seulement 12 interdictions de publicités destinées aux professionnels de santé, contre 19 en 2004, ce qui paraît bien dérisoire vu le nombre de supports publicitaires diffusés (n° 259, p. 192 ; n° 261, p. 344 ; n° 265, p. 659-660 et n° 268, p. 21-22).

Une seule interdiction de publicité vraiment énergique. Parmi ces 12 interdictions, une seule a été vraiment cinglante, et assortie de l'obligation pour la firme de diffuser un courrier rectificatif. Il s'agissait d'une publicité de la firme Pfizer pour le *célécoxib* (Celebrex[®]), déguisée en lettre d'information rassurante sur le profil d'effets indésirables de ce coxib après le retrait du marché du concurrent *rofécoxib* (ex-Vioxx[®]) (n° 259, p. 192 et p. III de couverture). Les pouvoirs publics français ont probablement senti leur crédibilité gravement menacée après "l'affaire Vioxx".

Tolérance de dérives en tous genres. L'Afssaps ne relève publiquement pas le moindre dérapage, qu'il s'agisse :

- de "coaching" pour les professionnels de santé, par exemple par Bristol-Myers Squibb (n° 257, p. III de couverture) ;
- de distribution de brochures, dites d'information, dans les salles d'attente ou en officine, contribuant au "rabattage" des patients, par exemple à propos de troubles digestifs banals (Vedim Pharma, Astra Zeneca) (n° 258, p. III de couverture) ;
- de distribution par la poste d'échantillons non sollicités, tels ceux de Vogalène[®] par Schwarz Pharma (n° 266, p. 792) ;
- de propositions d'études dites de "phase

IIIb" ou "IV", ou de "pharmacoépidémiologie" destinées selon les propres termes des prestataires à assurer le lancement de nouveautés (n° 260, p. III de couverture) ;

– de gadgets publicitaires offerts aux professionnels et susceptibles d'être offerts aux patients, comme par exemple les mouchoirs en papier dans des boîtes portant un nom de spécialité (Pfizer) (n° 262, p. III de couverture) ;

– de pseudo-supports de formation continue pharmaceutique destinés à faire vendre un médicament dit de conseil, tel le document Gavisconell[®] (*alginate + bicarbonate de sodium + carbonate de calcium* - Reckitt Benckiser Healthcare) "Réussir son linéaire" (n° 264, p. III de couverture) ;

– de campagnes presse destinées à "rabattre" les patients vers les officines pour l'achat d'un médicament d'automédication, telle la campagne Nurofentabs[®] et Nuroflash[®] (*ibuprofène*) (n° 265, p. III de couverture) ;

– d'habiles montages présentés comme favorisant le dépistage de divers troubles et le bon usage des soins, telle la brochure présentée dans le n° 266, p. III de couverture, où des partenaires aussi divers que le LIR (Association de 15 filiales de firmes internationales) et la Haute autorité de santé (HAS) se côtoient autour de la migraine de l'enfant.

Publicité grand public déguisée en "information" sur la santé et les maladies. Si la publicité directe pour les médicaments de prescription reste à ce jour interdite en France, et dans toute l'Europe, suite à son rejet massif par le Parlement européen en 2002, les firmes "communiquent" en fait de plus en plus ouvertement avec le public, directement ou via les médias. Il s'agit, en passant autant que possible par des associations de patients, de convaincre le public de consommer des médicaments. Cette stratégie est aujourd'hui largement dénoncée dans le monde entier (n° 258, p. 133-134 et n° 265, p. 710). Mais elle est vivement encouragée aujourd'hui par la Commission européenne (Direction générale Entreprises et Direction générale Santé Consommation réunies pour l'occasion) à travers le European Pharmaceutical Forum pour soutenir une industrie pharmaceutique en manque d'innovation.

Encore plus de publicité pour les médicaments d'automédication. Outre la publicité déguisée en information sur les maladies, les patients verront sans doute bientôt des campagnes publicitaires plus nombreuses sur des médicaments orientés vers l'automédication. En effet, par dérogation à l'interdiction pour les firmes de faire de la publicité pour leurs médicaments

remboursables, la loi du 9 août 2004 sur la politique de santé publique stipule que, 6 mois avant la radiation d'un médicament de la liste des spécialités remboursables, la firme pourra le promouvoir auprès du public. Il s'agit en quelque sorte de permettre à la firme de lancer sa spécialité dans le domaine de l'automédication au moment de son déremboursement. Si des déremboursements sont finalement décidés en 2006, il faut s'attendre à des campagnes de ce type (n° 265, p. 653, et dans ce numéro p. 100).

La mascarade de la Charte sur la visite médicale. Comme on pouvait s'y attendre, la charte cosignée fin 2004 entre le Comité économique des produits de santé et le LEEM, organisation représentant les firmes, semble ne rien changer aux pratiques promotionnelles (n° 258, p. 101-102). Faute de bilan officiel d'impact, on constate, à travers les notifications des observateurs du Réseau de la visite médicale de la revue *Prescrire*, que les documents censés être remis par les visiteurs médicaux, tels les avis de la Commission de la transparence, ne le sont que très rarement (n° 265, p. 659). Les visiteurs ne paraissent pas non plus mieux formés qu'auparavant, ni plus incités à respecter le contenu des résumés des caractéristiques (RCP) dans leurs discours (n° 259, p. 191 ; n° 265, p. 659 ; n° 266, p. 741 ; n° 268, p. 19). Les témoignages des abonnés de la revue *Prescrire* vont dans le même sens (n° 263, p. 552).

Il n'y a pas à s'étonner de la volonté d'efficacité des firmes en matière promotionnelle : comme la mobilisation des leaders d'opinion (n° 266, p. 777), la visite médicale leur coûte cher (23 000 visiteurs médicaux en France selon les informations diffusées par le LEEM sur son site internet), et tout investissement doit être rentable (lire aussi dans ce numéro p. 107). En outre, les firmes tiennent à vendre leurs médicaments les plus récents car les plus chers, et la promotion se révèle efficace à cet effet, comme l'a encore montré une étude de l'Irdes (ex-Credes) (n° 264, p. 623-624).

Prix : la folle envolée continue, et tout est remboursable

En 2004 on constatait déjà que : « le prix de vente des médicaments n'a rien à voir avec leur coût de recherche et développement ni avec leur apport thérapeutique (...) » (n° 256 Supplément "Prix des médicaments : la folle envolée", p. 882). Rien n'a véritablement changé en 2005. ►►

Conditionnement des médicaments : quelques améliorations, mais encore trop de non-qualité en 2005

Extraits

● La Rédaction de la revue *Prescrire* examine le conditionnement de chacune des spécialités présentées dans le "Rayon des nouveautés", selon une méthode standardisée. En 2005, 468 conditionnements ont été analysés.

● Les résultats sont préoccupants, en raison, sans doute, d'un manque de réflexion approfondie des agences du médicament (qui n'examinent pas les conditionnements avec spécimens en mains), et d'une recherche du moindre coût par de nombreuses firmes pharmaceutiques.

● En 2005, aucun progrès global n'a été constaté sur les emballages extérieurs (alias conditionnements secondaires). Sur les spécialités "princeps" et les copies à nom "de fantaisie", la dénomination commune internationale (DCI), c'est-à-dire le vrai nom du médicament, est le plus souvent mise en retrait au profit du nom commercial. Certaines chartes graphiques, communes à plusieurs spécialités d'une même firme, exposent à des confusions. Des pictogrammes et des "plans de prise" inadaptés, voire dangereux, sont des anomalies trop fréquentes.

● Les conditionnements primaires (directement en contact avec les unités de prise, par exemple les comprimés ou les gélules) restent dans l'ensemble mal étiquetés. 90 % des plaquettes sont non unitaires. Sur le film recouvrant les plaquettes, la DCI est souvent moins bien mise en évidence que le nom commercial. Les films sont souvent difficilement lisibles. En outre, des flacons-vrac de substances dangereuses ont encore été commercialisés sans bouchon-sécurité, exposant les jeunes enfants à un risque d'intoxication aiguë. Certains médicaments injectables ne sont guère mieux étiquetés, même quand ils contiennent des substances utilisées en situation d'urgence.

● Les trois quarts des formes buvables en flacon multidoses examinées en 2005 n'étaient pas munies d'un dispositif doseur adapté et précis, en particulier pour des médicaments pédiatriques. Pour ce qui concerne les formes injectables, on constate de nouveau que le dispositif d'injection manque fréquemment, y compris avec des substances corrosives ou cytotoxiques que les soignants ont à manipuler pour la préparation et l'administration.

● La plupart des notices paraissent peu informatives, inadaptées aux patients ou, le cas échéant, aux soignants. Les informations y sont peu lisibles, mal hiérarchisées, éparpillées dans des chapitres différents.

● En 2005, les conditionnements de certaines spécialités génériques, dont le nom commercial comporte la DCI, continuent à permettre une meilleure identification, surtout lorsque les concepteurs ont choisi de mettre graphiquement en avant la DCI, par rapport au nom de la firme.

● Deux mesures bienvenues prises par l'Agence française de sécurité sanitaire (Afssaps) ont conduit à l'amélioration du conditionnement de certaines spécialités injectables : la disparition programmée des ampoules fines à deux pointes, et l'harmonisation des étiquetages des ampoules de *morphine*.

● Plusieurs dispositifs doseurs de formes buvables exposant à des erreurs d'utilisation, ont été améliorés par les firmes en 2005. En outre, davantage de seringues ont été munies d'un dispositif de sécurité, contribuant à diminuer le risque de piqûre accidentelle.

● Dans les notices, la fréquence de termes médicaux explicités à l'intention des patients progresse ; les tests de compréhension auprès de groupes de patients, imposés par la Directive 2004/27/CE, seront susceptibles d'aider à mesurer l'impact de ces améliorations. Des zones d'informations utiles destinées aux soignants sont plus nombreuses.

● La non-qualité globale du conditionnement des médicaments commercialisés en France reste préoccupante. Les professionnels de santé en recherche de soins de qualité ont intérêt à y être sensibles dans leurs comparaisons, et à travailler ensemble pour mieux choisir.

©LRP



Le texte complet (7 pages), avec une centaine d'exemples illustratifs et un glossaire, est disponible sur le Site internet Prescrire www.prescrire.org, et sur demande à la revue Prescrire

► **Prix sans rapport avec le progrès thérapeutique.** Les prix acceptés en 2005 par le Comité économique des produits de santé (CEPS) pour les nouveaux médicaments sont toujours très élevés, sans rapport avec le progrès thérapeutique qu'apportent ces nouveautés, ni parfois avec le niveau d'ASMR établi par la Commission de la transparence pourtant parfois bienveillante.

Quelques exemples :

– le prix accordé à GlaxoSmithKline pour le *fondaparinux* (Arixtra[®]) en traitement préventif met la dose quotidienne à 11,42 € contre environ 7,35 € pour une héparine de bas poids moléculaire plus ancienne, sans différence d'efficacité ni d'effets indésirables (n° 257, p. 15, et dans ce numéro p. 94) ;

– le prix accordé à AstraZeneca pour le *ximélagatran* (Exanta[®]) amène la dépense médicamenteuse quotidienne à environ 5,70 €, contre environ 0,23 € avec la *warfarine* (Coumadine[®]), anticoagulant dont la balance bénéfices-risques est nettement plus favorable (n° 264, p. 578-579) ;

– avec le prix accordé à Janssen-Cilag pour la *rispéridone* injectable (RispedalConsta LP[®]), la dépense médicamenteuse mensuelle est de 243,42 €, contre 8,74 € avec l'*halopéridol* injectable, neuroleptique de référence et toujours d'actualité (n° 261, p. 343) ;

– avec l'*aripiprazole* (Abilify[®] - Bristol-Myers Squibb), la dépense médicamenteuse est près de 20 fois plus élevée qu'avec l'*halopéridol* oral, traitement de référence et toujours d'actualité (n° 262, p. 420-421).

Pas de révision notable des prix quand le marché s'élargit. Les prix des nouveautés sont non seulement artificiellement élevés, mais ils ne sont pratiquement jamais revus à la baisse quand les indications des spécialités concernées s'élargissent.

On le constate pour les immunodépresseurs (*étanercept*, *infliximab*, *léflunomide*, *adalimumab*), dont les indications se sont multipliées en rhumatologie (n° 264, p. 579-580 ; n° 266, p. 729 ; n° 268, p. 8-9). Et le prix accordé à Serono pour le dernier en date, l'*éfalizumab* (Raptiva[®]) est de 1 087,00 € pour 4 semaines de traitement dans le psoriasis, malgré des effets indésirables sérieux et l'absence d'évaluation comparative pertinente (n° 266, p. 725-728).

On peut également citer de nombreux exemples en cancérologie quand les indications évoluent de la troisième intention vers la deuxième intention, puis la première intention, puis le traitement adjuvant. Ainsi, en 2005, le *trastuzumab* (Herceptin[®] - Roche), pris en charge au tarif d'environ 2 600,00 € par mois, y compris en traite-

ment adjuvant de cancers du sein, indication hors AMM mais largement encouragée et pratiquée en dépit des questions en suspens (n° 267, p. 814-815).

Pas de révision des remboursements. En France, alors que les médicaments récents sont remboursables au prix fort et avec constance, les plus anciens ne font pas l'objet de réajustements selon leur intérêt thérapeutique.

Ainsi, en dépit de deux réévaluations par la Commission de la transparence (dont une sous l'égide de la Haute autorité de santé), la France continue à rembourser un nombre important de médicaments d'efficacité clinique spécifique non démontrée (n° 266, p. 735-736), alors que des diurétiques antihypertenseurs, les imipraminiques antidépresseurs, la *morphine*, etc. ont toujours des prix bas.

En 2005, une des rares mesures dans ce domaine a été la baisse du taux de remboursement des "vasodilatateurs" (8 substances sous 12 noms de marque) de 65 % à 35 %, après des années de "yoyo" (n° 258, p. 99). Mais ces "vasodilatateurs" sont toujours remboursables, même quand ils exposent les patients à des risques injustifiés, comme par exemple le *buflo-médil* qui provoque des convulsions et des troubles cardiaques dose-dépendants (n° 255, p. 759).

Quant au déremboursement annoncé de 221 médicaments (devenus 156 dans certaines annonces), après 5 ans d'atermoissements et deux réévaluations par la Commission de la transparence ayant conclu à un service médical rendu (SMR) insuffisant, on attend toujours des mesures énergiques et claires (n° 266, p. 735-736 et n° 267, p. 824) (à propos de la création d'un nouveau taux de remboursement à 15 % lire dans ce numéro p. 100).

"Grosses boîtes" et génériques : pas de mise en œuvre d'une politique énérgique et claire. L'annonce de boîtes pour trois mois de traitement, remboursables en une fois et censées générer des économies, avait mobilisé les médias fin 2004 (n° 258, p. 97). Mais fin 2005, on ne signale que quelques spécialités présentées de cette façon. Et aucun bilan précis de cette mesure ne semble prévu.

Quant à la politique des génériques à la française, avec répertoire abscons (n° 268, p. 23) et tarif forfaitaire de responsabilité (TFR), elle est aussi médiatisée, mais surtout accompagnée d'habiles stratégies antigénériques des firmes, très coûteuses pour la collectivité, comme l'a montré une étude de l'Observatoire du médicament de l'Urcam Rhône-Alpes (n° 259, p. 228).

Et le quotidien des patients dans tout ça ?

Pour les patients traités hors de l'hôpital et ceux qui les soignent, l'année 2005 a été marquée par la mise à disposition en ville de médicaments commercialisés auparavant uniquement dans les pharmacies hospitalières.

Les modalités de prescription et de dispensation sont souvent complexes, mais la possibilité d'être soigné en ambulatoire est déjà un progrès. D'autres initiatives prises en 2005 visent à un meilleur usage du médicament.

Rétrocession par les pharmacies hospitalières. En 2005, la liste des médicaments rétrocedables a été complétée. Elle est publiée au *Journal Officiel*, ainsi que sur le site du ministère de la santé (<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/retrocession/sommaire.htm>).

Si certaines dispositions restent encore à préciser, professionnels de santé et patients ont là des points de repère (n° 255, p. 780-782).

Une douzaine de "passages" en ville, dont certains utiles pour soigner. Tout médicament peut être commercialisé en ville, quand son AMM ne le réserve pas à l'usage hospitalier. Il l'est souvent après son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

En 2005, par ordre chronologique, les médicaments suivants sont devenus à la fois accessibles en ville et remboursables : le *fondaparinux* (Arixtra[®]), héparinoïde qui n'apporte pas de progrès thérapeutique (n° 257, p. 15-16, et aussi dans ce numéro p. 94) ; l'*adéfovir* (Hepsera[®]), un recours pour certains patients atteints d'hépatite B chronique (n° 258, p. 99) ; l'*emtricitabine* (Emtriva[®]), un antirétroviral proche de la *lamivudine* (n° 258, p. 98) ; l'*enfuvirtide* (Fuzeon[®]), un antirétroviral utile pour certains malades (n° 259, p. 188) ; l'association antirétrovirale *abacavir + lamivudine + zidovudine* (Trizivir[®]), en traitement de dernière intention en raison du risque mortel d'hypersensibilité à l'*abacavir* (n° 260, p. 265-266) ; l'*anakinra* (Kineret[®]), cytokine dont l'intérêt clinique dans la polyarthrite rhumatoïde n'est pas démontré (n° 260, p. 267) ; l'*adalimumab* (Humira[®]), un anti-TNF-alpha avec des indications en rhumatologie (n° 261, p. 343) ; la *rispéridone* injectable à libération prolongée (RispedalConsta LP[®], un neuroleptique cher et insuffisamment évalué sous cette forme (n° 261, p. 343) ; l'*époétine alfa* (Eprex[®]), l'*époétine bêta* (NeoRecormon[®]) et la *darbépoétine alfa* (Aranesp[®]), employées

en néphrologie et en cancéro-hématologie (n° 265, p. 656-658) ; la *capécitabine* (Xeloda[®]), employée par voie orale dans le cancer du sein et le cancer du côlon (n° 265, p. 664, et dans ce numéro p. 93) ; l'*acébutolol* (Sectral[®]), en solution buvable pour enfants (n° 266, p. 739) ; la *dornase alfa* (Pulmozyme[®]), mucolytique employé dans la mucoviscidose (n° 267, p. 818) ; l'*évérolimuz* (Certican[®]), pour la prévention du rejet de certaines greffes, et l'*atazanavir* (Reyataz[®]), un antirétroviral (lire dans ce numéro p. 101 et 104).

Une réglementation toujours complexe à appliquer au quotidien. En pratique, certains des médicaments qui deviennent ainsi accessibles aussi en pharmacie d'officine ont parfois le statut de médicament à prescription restreinte, parfois cumulé avec le statut de médicament d'exception (n° 265, p. 700-703).

Autre source de complication pour les soins ambulatoires, la prescription des médicaments classés comme stupéfiants, en l'absence regrettable d'harmonisation des règles, toujours annoncée comme imminente (n° 260, p. 268-269).

L'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse en ville est également encadrée par des règles assez complexes, mais enfin établies (n° 263, p. 540-541).

La DCI, le vrai nom du médicament, plus que jamais utile. Les noms commerciaux non informatifs sur la nature du médicament se multiplient, aussi bien dans le domaine de la prescription que dans celui de l'automédication. On trouve ainsi fin 2005, sur le marché français : de l'*isotrétinoïne*, substance tératogène sous les noms de Contracné[®], Curacné[®], Procuta[®] et Roacutane[®] ; ou encore de la *cétirizine*, un antihistaminique H1, pour l'automédication, sous les noms d'Humex rhinite allergique[®], Reactine[®] et Zyrtecset[®]. Repérer la substance active cachée sous ces noms est indispensable pour éviter des erreurs de dosages et toutes sortes de confusions.

Pour aider les patients et les soignants à faire face à la pléthore de noms commerciaux, et leur permettre de mieux connaître et reconnaître les médicaments qui leurs sont utiles, la *revue Prescrire* a lancé, avec deux autres membres du Collectif Europe et Médicament, l'UFC Que Choisir et la Fédération nationale de la mutualité française, une campagne sur la dénomination commune internationale (DCI), le vrai nom du médicament, celui de la substance active qu'il contient.

Des fiches pratiques sur des situations dans lesquelles apparaît l'utilité de la DCI sont publiées chaque mois dans la re- ►►

► *vue Prescrire* (lire ci-contre), et sont accessibles sur les sites internet des trois institutions (lire aussi, à propos de la visibilité de la DCI sur les conditionnements, l'encadré p. 148).

Les erreurs et la non-qualité : une épidémie silencieuse. Lorsqu'ils s'avèrent évitables, les effets indésirables des soins (dont ceux liés aux soins médicamenteux) renvoient aux erreurs qui les ont provoqués. Tout devrait donc être fait pour tirer parti des erreurs afin d'améliorer la qualité des soins, et ce n'est pas encore le cas général en France, malgré les efforts de certains professionnels de santé. En 2005, la *revue Prescrire* a publié un Supplément intitulé "Éviter l'Évitable - Tirer parti des erreurs pour mieux soigner" visant à aider les soignants dans cette voie (Supplément du numéro 267, pages 881-945). À propos des médicaments, ce Supplément aborde les erreurs liées à la prescription, à la dispensation, au conditionnement, etc., et les moyens de les prévenir.

Essais cliniques : affirmer le rôle des comités de protection des personnes. L'année 2004 a été marquée par la transposition (tardive) de la Directive 2001/20/CE sur les bonnes pratiques cliniques dans la conduite des essais. Ce texte européen fait une place importante au rôle des comités de protection des personnes, les essais ne pouvant désormais avoir lieu sans leur avis favorable.

Les patients auxquels il est proposé d'entrer dans un essai d'évaluation d'un médicament ont intérêt à être bien informés de ces nouvelles dispositions, détaillées dans la *revue Prescrire* (n° 267, p. 858-863).

En somme

Tout se passe comme si les pouvoirs publics étaient avant tout surtout soucieux de la compétitivité des firmes qui commercialisent des médicaments et des biens de santé. Patients et soignants ont grand besoin que les pouvoirs publics redressent le cap vers l'intérêt général.

©La revue Prescrire