

Médicaments : une information "officielle" disparate et lacunaire

Une équipe internationale a étudié en 2002 la variabilité de l'information thérapeutique diffusée à l'intention des professionnels de santé et des patients dans 26 pays répartis sur les cinq continents (a)(1).

Les auteurs ont sélectionné trois médicaments bien connus, largement prescrits, visant des pathologies importantes en termes de morbidité et de mortalité, et commercialisés depuis une date relativement récente dans ces pays : la *nifédipine* (Adalate° ou autre), la *fluoxétine* (Prozac° ou autre) et la *ciprofloxacine* (Ciflox° ou autre).

L'étude a porté sur les supports d'information officiellement approuvés (résumé des caractéristiques (RCP) annexé à l'autorisation de mise sur le marché, ou similaire), et sur ceux fournis par les fabricants aux prescripteurs et aux patients, dans les pays où n'existait pas d'information officiellement approuvée (1).

Les informations obtenues ont été comparées à celles publiées par le British national formulary (BNF), référence internationale indépendante largement utilisée dans le monde (b)(1,2). L'analyse a porté sur quatre chapitres : indications, posologie adultes, contre-indications et mises en garde, effets indésirables les plus fréquents (chez au moins 1 % des patients) et les plus graves (selon les critères publiés par l'Organisation mondiale de la santé) (c,d)(1).

Le degré de concordance entre l'information obtenue et celle du BNF a été calculé selon une méthode rigoureuse pour chaque chapitre, chaque médicament et chaque pays (e)(1).

Multiplés différences entre informations fournies et source de référence. Toutes les indications figurant dans le BNF ont été trouvées dans 11 des 26 pays pour la *nifédipine*, mais seulement dans 3 pays pour la *fluoxétine*

(Canada, Estonie et Royaume-Uni), et dans 2 pays pour la *ciprofloxacine* (Colombie, Royaume-Uni) (1).

En ce qui concerne la posologie, des différences entre les informations recueillies et celles du BNF ont été notées dans 3 pays pour la *ciprofloxacine*, dans 7 pays pour la *nifédipine*, et dans 9 pays pour la *fluoxétine*.

Les effets indésirables majeurs figurant dans le BNF n'ont été retrouvés en totalité dans aucun pays ni pour la *ciprofloxacine* ni pour la *fluoxétine* ; pour la *nifédipine*, c'est seulement en Espagne que tous les effets indésirables majeurs ont été retrouvés, alors qu'aucun de ces effets indésirables majeurs ne figurait sur les supports d'information de Colombie (1).

Les contre-indications et mises en garde figurant dans le BNF n'ont été retrouvées en totalité dans aucun pays, et ce pour les trois médicaments.

En France, l'information approuvée par l'Agence du médicament s'est révélée défailante pour chacune des trois comparaisons : le degré de concordance avec les informations de référence a été de 1 (sur 4) pour la *ciprofloxacine* et la *fluoxétine*, et de zéro pour la *nifédipine* (1).

Pour qui travaillent les agences ? Les auteurs de l'étude ont été surpris par le peu de concordance entre les informations diffusées dans les 26 pays et celles du document de référence, le BNF. Ils mettent en cause le rôle des autorités nationales de contrôle, qui se contentent de la documentation fournie par les firmes pharmaceutiques au lieu de rechercher des sources complémentaires de référence, facilement accessibles aujourd'hui.

Les informations du dossier d'"AMM" ne sont pas exhaustives. Ce qui est précisé dans le RCP est exact mais ►►



► incomplet : le fait que le RCP ne contienne pas telle ou telle information ne signifie pas forcément que ces informations n'existent pas.

Pour avoir une idée de la réalité, les professionnels de santé doivent s'appuyer sur les données solides telles que les informations apportées par le BNF et d'autres sources synthétiques indépendantes des firmes. Et il faut exiger des agences du médicament qu'elles remplissent leur mission de santé publique.

La revue Prescrire

a- L'étude a été réalisée par des membres de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB), dont la revue *Prescrire*, en collaboration avec le département Quality assurance and safety of medicines, de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'analyse a porté sur les informations recueillies par des professionnels de santé participant à l'étude dans 26 pays : 8 pays d'Amérique (Argentine, Brésil, Canada, Colombie, États-Unis, Mexique, Pérou, Venezuela) ; 8 d'Europe (Croatie, Espagne, Estonie, France, Italie, Pologne, Royaume-Uni, Suisse) ; 4 d'Afrique (Égypte, Kenya, Mozambique, Tunisie) ; 5 d'Asie (Inde, Pakistan, Philippines, Syrie, Thaïlande) ; Australie (réf. 1).

b- Parmi les sources documentaires du BNF, figure tout particulièrement la base de données "Martindale", ouvrage de référence mondiale en thérapeutique médicamenteuse (réf. 3).

c- Les données recueillies, mais ne figurant pas dans le BNF, n'ont pas été intégrées dans l'analyse.

d- Des informations officiellement approuvées lors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), du type résumé des caractéristiques du produit (RCP), ont été obtenues dans 18 pays pour la fluoxétine et la nifédipine, dans 14 pays pour la ciprofloxacine (réf. 1).

e- À partir des données du BNF, une liste a été établie pour l'ensemble des quatre variables (soit 37 items pour la ciprofloxacine, 48 items pour la fluoxétine, et 22 pour la nifédipine). Les auteurs ont comparé le nombre d'items de cette liste à ceux présents dans les supports recueillis dans chacun des pays. Ces chiffres ont servi au calcul statistique d'un "degré de concordance" de l'information, exprimé par 1, par 0 ou par -1, pour chacune de 3 variables (indications, précautions et effets indésirables). Pour la posologie, les auteurs ont compté 1 quand les doses correspondaient à celles du BNF et 0 en cas de discordance. La somme des scores obtenus pour les quatre variables d'un médicament pouvait donc aller de +4 à -3 (réf. 1).

1- Reggi V et coll. "Prescribing information in 26 countries : a comparative study" *Eur J Clin Pharmacol* 2003 ; 59 (4) : 263-270.

2- British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain "British National Formulary (UK)" Présenté dans *Rev Prescrire* 2002 ; 22 (227) : 307-308.

3- The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain "Martindale The complete drug reference" 34^e ed. The Pharmaceutical Press, London 2005 : 2 756 pages. Présenté dans *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (259) : 229-230.

ORGANISME

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments

● La France dispose depuis 1999 d'une agence d'évaluation des risques dans le domaine de l'alimentation et de la santé animale : l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Le bilan des premières années de son activité témoigne d'un souci de mettre en place un système d'expertise indépendant.

Diabète sucré, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, forme humaine de l'encéphalopathie spongiforme bovine, etc. : les aliments ont un rôle important dans le développement de diverses maladies.

En France, la loi du 1^{er} juillet 1998 relative à la veille sanitaire et à la surveillance des produits destinés à l'homme a entraîné la création de 3 organismes sanitaires, dont l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) (a)(1,2). Quels sont ses moyens et ses missions ?

Des missions sur les plans nutritionnel et sanitaire

L'Afssa est un établissement public sous tutelle des ministères chargés de la santé, de l'agriculture et de la consommation, créé en avril 1999 (1,2).

90 millions d'euros de budget annuel. L'Afssa a remplacé des structures d'expertise dotées de peu de moyens, telles que la section alimentation du Conseil supérieur d'hygiène publique et le Centre national d'études et de recommandations sur la nutrition et l'alimentation. Les laboratoires du Centre national d'études vétérinaires et alimentaires (Cneva) et l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) ont été intégrés à l'Afssa (3).

En 2003, l'Afssa comptait près de 900 agents, dont 200 scientifiques (2). Sur les 900 agents de l'Afssa, 684 (soit 76 %) sont affectés aux laboratoires (3). Son budget annuel s'élevait en 2004 à environ 90 millions d'euros, dont plus de 90 % provenant de l'État (principalement du ministère de l'Agriculture), de collectivités locales et d'organismes internationaux (4,5).

Les missions de l'Afssa sont de trois types : évaluation des risques, recher-

che, appui scientifique et technique. Elle exerce ces missions sur l'ensemble de la chaîne alimentaire, depuis la production des matières premières jusqu'à la distribution finale des produits transformés au consommateur (2,6).

L'évaluation des risques sanitaires et nutritionnels. Pour évaluer les risques d'origine alimentaire, l'Afssa dispose de 10 comités d'experts spécialisés : nutrition humaine, microbiologie, biotechnologie, résidus et contaminants chimiques et physiques, additifs, arômes et auxiliaires technologiques, alimentation animale, santé animale, matériaux au contact des denrées alimentaires, eaux, encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (7).

L'Agence a pour mission d'apporter au gouvernement une expertise sur tous les projets de textes réglementaires qui concernent la sécurité alimentaire, la santé animale ou les questions nutritionnelles (8).

L'Afssa peut être sollicitée en situation d'urgence par les ministères et les associations agréées de consommateurs (8).

Le nombre de saisines enregistrées en 2003 a augmenté de 12 % par rapport à 2002 (2). Alimentation animale, nutrition humaine et eau concentrent plus de 60 % des saisines. Plus de 50 % des saisines relatives à des projets de textes réglementaires ont donné lieu à la publication d'un texte réglementaire modifié. Au total, 328 avis ont été rendus en 2003 (1 600 avis depuis 1999) (2).

Auto-saisines. L'Agence peut également s'autosaisir (8). Elle possède son propre programme d'évaluation des risques avec plusieurs axes transversaux : « les manques en matières de toxicologie ; les réalités des pratiques et des technologies alimentaires ; l'étude des comportements alimentaires pour mieux déterminer l'exposition des consommateurs ; le développement de l'analyse quantitative des risques et de l'analyse bénéfice/risque ; le soutien scientifique à des programmes nationaux de santé publique (plan national nutrition et santé, plan cancer, plan antibiorésistance...) » (2). L'Agence a dégagé des thématiques prioritaires : « les risques microbiologiques liés à l'eau ; l'antibiorésistance ; l'obésité ; la nutrition et le cancer ; la nutrition et la santé osseuse ; les risques potentiels liés à la consommation de