



HAL
open science

Le médicament au cœur du scandale sanitaire et l'impact sur la réglementation pharmaceutique

Maëlle Kahn-Lebard

► **To cite this version:**

Maëlle Kahn-Lebard. Le médicament au cœur du scandale sanitaire et l'impact sur la réglementation pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02960222

HAL Id: dumas-02960222

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02960222>

Submitted on 7 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 7 Octobre 2020

PAR

Maëlle KAHN-LEBARD

Née le 16 Mai 1994 à Cannes

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Le médicament au cœur du scandale sanitaire et l'impact
sur la réglementation pharmaceutique**

JURY :

Président : Madame Frédérique GRIMALDI

Membres : Madame Claire CLEMENT
Madame Morgane DE FAUCAL
Monsieur Thomas DE SAINT ETIENNE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

***« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMMES PROPRES A LEURS AUTEURS. »***

Remerciements

À **Madame Frédérique Grimaldi**, Présidente du jury, pour avoir accepté de diriger mon travail, pour ses précieux conseils et nos échanges qui ont permis de mener à bien cette thèse.

À **Monsieur Thomas De Saint Etienne**, membre de mon jury, pour ses nombreux conseils avisés, sa contribution dans l'élaboration de cette thèse, sa patience et sa bienveillance. Je le remercie de s'être rendu disponible et d'avoir été investi du début à la fin de ce projet.

À **Madame Claire Clément**, membre de mon jury, pour son aide, sa disponibilité et ses nombreux encouragements au cours de la réalisation de cette thèse. Je profite également de ce moment pour la remercier pour tout ce que j'ai appris grâce à elle, pour m'avoir aidé à devenir ce que je suis, je lui en suis reconnaissante.

À **Madame Morgane De Faucal**, membre de mon jury, pour sa présence et son soutien constant. Je la remercie d'être une véritable source de motivation pour moi au quotidien.

À **ma mère**, pour tout ce qu'elle a toujours fait pour moi, pour m'avoir guidé dans la vie et dans les études, pour ses nombreuses relectures au cours de la rédaction de cette thèse, pour son soutien sans faille, pour avoir toujours cru en moi et pour m'avoir accompagnée dans tout.

À **mon beau-père**, dont j'ai essayé de suivre l'avis et dont j'admire beaucoup le travail. Je le remercie pour ses précieux conseils.

À **mon frère**, pour ses idées, ses relectures, ses conseils, la précision de ses explications, pour le temps qu'il m'a accordé et pour la sérénité qu'il me permet d'acquérir.

À **mon Nico**, pour son implication, son investissement et son soutien dans la concrétisation de ce projet. Je le remercie d'avoir toujours été présent.

À **mon amour**, pour sa douceur, sa tendresse, sa patience, sa compréhension et son aide. Je le remercie d'avoir su m'épauler et m'écouter et j'espère le rendre fier.

À **ma grand-mère**, pour ses nombreux encouragements, et sa présence quotidienne. Je la remercie de me faire entendre que « La vie est belle ».

À l'ensemble du service des Affaires Réglementaires des Laboratoires Genevrier, pour leur soutien moral, leur bonne humeur et leur gentillesse. Chaque jour de travail à leurs côtés est agréable : Carine, Marie-Hélène, Isabelle, Nathalie, Elisabeth, Lisa.

À mon âme-sœur, Julie, depuis toujours.

À toute ma famille, pour leur soutien depuis toutes ces années.

À mes amies, Sara, Yaelle, Justine, Roxane, Laura, Amandine, pour toutes les années, pour tous les moments que nous avons vécus ensemble et pour tous les souvenirs qui nous unissent.

À mon grand-père, mon étoile qui brille à jamais dans mon cœur et à qui je dédie ce long travail.

Sommaire

Sommaire	3
Liste des Abréviations	8
Introduction	11
PARTIE I : Médicaments et scandales sanitaires.....	13
I. Définitions des crises et scandales sanitaires	13
1. Crises sanitaires.....	13
2. Scandale sanitaire	13
II. Evocation des principaux scandales	14
1. Thalidomide®	15
1.1 Le développement du Thalidomide®.....	15
1.2 La chronologie de l’affaire du Thalidomide®	16
1.3 Les conséquences législatives et réglementaires.....	17
1.4 Thalidomide® : Etat de la situation	18
2. Distilbène®	20
2.1 Le développement du diéthylstilbestrol	20
2.2 La chronologie de l’affaire du Distilbène®	21
2.3 Les conséquences législatives et réglementaires.....	22
2.4 Distilbène® : Etat de la situation	23
2.4.1 Mères DES – 1 ^{ère} génération.....	23
2.4.2 Filles DES – 2 ^{ème} génération.....	24
2.4.3 Fils DES – 2 ^{ème} génération.....	24
2.4.4 Petits fils et petites filles DES – 3 ^{ème} génération	24
3. Mediator®	25
3.1 Le développement de l’Isoméride® et du Médiateur	25
3.2 La chronologie de l’Affaire du Mediator®	28
3.3 Les conséquences législatives et réglementaires.....	33
3.4 Mediator® : Etat de la situation	35
4. Dépakine®.....	36
4.1 Le développement de l’acide Valproïque.....	36
4.2 La chronologie de l’Affaire de la Dépakine®.....	38
4.3 Les conséquences législatives et réglementaires.....	46

4.4	Dépakine® : Etat de la situation.....	48
5.	Levothyrox®	50
5.1	Le développement du Levothyrox®.....	50
5.2	La chronologie de l’affaire du Levothyrox®	51
5.3	Les conséquences législatives et réglementaires.....	54
5.4	Levothyrox® : Etat de la situation	56
PARTIE II : La politique du médicament		58
I.	Mise en place d’une réglementation du médicament	59
II.	La refonte de la politique du médicament	62
III.	Le cadre règlementaire de la pharmacovigilance	65
1.	Mise en place de la pharmacovigilance en France	65
2.	Mise en place de la pharmacovigilance en Europe	69
PARTIE III : Des failles dans le système de contrôle du médicament ?		71
I.	Les essais cliniques	71
1.	L’organisation des essais cliniques	71
2.	Les biais dans les essais cliniques	73
2.1	Biais de sélection.....	74
2.1.1	Biais de sélection pendant le recrutement.....	74
2.1.2	Biais de sélection pendant l’analyse	74
2.2	Biais de mesure	75
2.2.1	Biais de mesure pendant le recueil des données	75
2.3	Biais de publication	75
II.	L’Autorisation de Mise sur le Marché	76
1.	Le dossier de demande d’AMM.....	76
2.	Les limites de l’AMM.....	77
3.	Modalités de fixation des prix et taux de remboursement	78
3.1	La politique du prix des médicaments.....	78
3.2	Le taux de remboursement	80
III.	Interactions entre l’industrie pharmaceutique et les différents acteurs dans le domaine de la santé	81
1.	Relations entre les différents acteurs.....	82
2.	Frontière entre liens et conflits d’intérêts.....	83
3.	Prévention des conflits d’intérêt.....	85

PARTIE IV : Le fonctionnement actuel de la réglementation pharmaceutique et de la pharmacovigilance : à l’abris d’un nouveau scandale ?	88
I. La commercialisation d’un médicament	88
1. Le développement d’un médicament	88
2. Le dossier d’AMM	89
3. Les procédures d’enregistrement.....	89
3.1 Les procédures nationales	89
3.1.1 La procédure nationale.....	89
3.2 Les procédures communautaires	91
3.2.1 La procédure centralisée	91
3.2.2 La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP)	92
3.2.3 La procédure décentralisée.....	93
II. La post-commercialisation du médicament.....	94
1. La garantie de la sécurité.....	95
2. La surveillance du marché.....	96
3. Le contrôle de la publicité	97
4. Le partage de l’information.....	98
4.1 Les laboratoires pharmaceutiques	98
4.1.1 Le bon usage du médicament.....	98
4.1.1.1 Le Résumé des Caractéristiques du Produit.....	98
4.1.1.2 La notice.....	99
4.1.1.2.1 Test de lisibilité.....	99
4.1.1.3 Le conditionnement secondaire.....	102
4.1.1.4 L’information médicale.....	102
4.2 Les autorités de santé	103
4.3 Les professionnels de santé	103
4.4 Les associations agréées de patients.....	104
III. Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance.....	106
1. Définition des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance	106
2. Les différents intervenants : rôles et missions	108
2.1 L’Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé : ANSM	108
2.1.1 Principes généraux	108
2.1.2 Recueil et gestion des données de pharmacovigilance	108

2.1.3	Le traitement des données.....	110
2.1.4	L'adoption de mesures	110
2.2	Les professionnels de santé	112
2.2.1	Principes généraux	112
2.2.2	Les professionnels de santé concernés.....	112
2.2.3	Les effets indésirables.....	112
2.3	Les patients et associations de patients	114
2.3.1	Principes généraux	114
2.4	Les Titulaires d'AMM et exploitants de médicaments	115
2.4.1	Principes généraux	115
2.4.2	Les obligations des titulaires d'AMM et exploitants de médicaments	116
2.4.2.1	Enregistrement des effets indésirables	116
2.4.2.2	Déclaration des effets indésirables.....	116
2.4.2.3	Système de gestion des risques	117
2.4.2.4	Etudes de sécurité post-autorisation.....	117
2.4.2.5	Système de management de la qualité	117
2.5	Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance : CRPV.....	117
2.5.1	Principes généraux	117
2.5.2	Les missions des CRPV	118
IV.	La notion de balance bénéfique/risque	118
V.	Mesures réglementaires mises en place.....	119
1.	La surveillance des médicaments	119
1.1	Les Plans de Gestion des Risques : PGR	119
1.1.1	Définition	119
1.1.2	A quels médicaments s'applique le PGR ?.....	120
1.2	Les médicaments sous surveillance renforcée	120
1.2.1	Définition	120
1.2.2	Elaboration de la liste.....	122
1.3	Mesures additionnelles de réduction du risque	123
2.	Accès précoce à l'innovation	124
2.1	Les Recommandations Temporaires d'Utilisation : RTU.....	124
2.1.1	Définition	124
2.1.2	Incidence des RTU sur les prescriptions médicales.....	124
2.2	Les Autorisations Temporaires d'Utilisation : ATU.....	125

2.2.1	Définition	125
2.2.2	Les différentes catégories d'ATU.....	126
2.2.2.1	ATU de cohorte (ATUc)	126
2.2.2.2	ATU nominative (ATUn).....	126
2.2.3	Les conditions de prescription et de délivrance des médicaments sous ATU 127	
2.2.4	Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information.....	127
2.3	AMM conditionnelle	128
2.4	AMM sous circonstances exceptionnelles	128
2.5	Les études post-commercialisation	128
	Conclusion.....	130
	Liste des figures	132
	Liste des tableaux	133
	Bibliographie.....	134

Liste des Abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APESAC : Association des Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant

ARS : Agence Régionale de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

BPPV : Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMDh : Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

CT : Commission de la Transparence

DES : Diéthylstilbestrol

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Acide Gamma-AminoButyrique

HAS : Haute Autorité de Santé

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

ITT : Intention de Traiter

MGEN : Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale

MSL : Medical Scientific Liaison

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique

OCLAESP : Office Centrale de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONIAM : Office Nationale d'Indemnisation des Accidents Médicaux

OTC : Over The Counter

PAES : Post Authorisation Efficacy Study

PASS : Post Authorisation Safety Study

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxe

PGR : Plan de Gestion des Risques

PNDS : Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PSUR : Periodic Safety Update Report

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PUT : Protocole d'Utilisation Thérapeutique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RMO : Références Médicales Opposables

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SMR : Service Médical Rendu

SNIP : Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie

TGI : Tribunal de Grande Instance

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

UE : Union Européenne

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

UNAASS : Union Nationale des Associations Agréées d'usagers du Système de Santé

URCAM : Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie

Introduction

Le médicament, produit de consommation courante, ne doit pas être considéré comme un produit anodin. Il porte en lui-même une promesse : celle de soigner, au mieux de guérir, au minimum de soulager. Cette promesse fondamentale, presque thaumaturge, s'inscrit dans le pacte que le patient signe plus ou moins consciemment avec la médecine et exige une confiance éclairée, si ce n'est totale.

La croissance du digital et le développement d'internet donnent accès à de nombreuses connaissances en santé. Les médicaments sont devenus de plus en plus accessibles, les patients deviennent plus autonomes, plus impliqués et se positionnent comme de véritables acteurs de leur santé. Dans ce partage de connaissances, le manque d'informations intelligibles, non quantitativement mais qualitativement s'ajoute à l'amalgame et à la confusion.

La société fait face à de nombreux scandales sanitaires et remet en cause la confiance, base de cette relation entre le malade d'une part et le médecin, les laboratoires pharmaceutiques et les autorités de santé d'autre part, laissant le doute s'immiscer et le risque d'une défiance s'installer.

Les médicaments peuvent alors apparaître comme étant des produits dangereux, même utilisés sous contrôle médical. Cette constatation pourrait amener à se poser la question de savoir s'il est opportun de continuer à les utiliser et à se demander comment ne pas craindre la multiplication des produits pharmaceutiques à risque.

Consciente du rejet populaire qui la guette, l'industrie pharmaceutique, sous le contrôle des autorités de santé, s'est lancée dans une bataille mêlant reconquête de la confiance des patients et renforcement du cadre réglementaire. Ces deux organismes, aux enjeux économiques et sanitaires majeurs, travaillent ensemble afin de permettre la mise sur le marché de produits de qualité, sûrs et efficaces et de garantir ainsi la sécurité des patients.

En effet, cette collaboration s'explique par la nécessité pour l'industriel d'obtenir des autorisations de mise sur le marché de la part du législateur et par le besoin du législateur de pouvoir compter sur l'industriel afin de développer des produits assurant la protection sanitaire de l'ensemble de la population.

En ce qui concerne le patient, celui-ci doit pouvoir se sentir protégé par les autorités sanitaires et faire confiance à l'industrie pharmaceutique. Les différents scandales sanitaires ayant marqué l'histoire témoignent cependant de certaines carences et failles dans le système de contrôle du médicament. Ils sont, pour la plupart, issus de campagnes médiatiques et ont engendré des procès qui ont mené à des conséquences législatives et réglementaires.

Après une analyse rigoureuse de différents scandales sanitaires, nous essayerons de déceler si des défaillances de la réglementation pharmaceutique auraient pu conduire à l'émergence de ces crises et à qui est-il possible d'en attribuer les responsabilités. Nous chercherons ensuite à mettre en exergue les mesures mises en place afin de combler les brèches d'un système de santé se voulant plus sécuritaire et plus rassurant. Enfin nous essayerons de savoir si la politique actuelle encadrant le monde du médicament permet de protéger la population de nouveaux scandales.

PARTIE I : Médicaments et scandales sanitaires

I. Définitions des crises et scandales sanitaires

1. Crises sanitaires

Une **crise** est une situation troublée qui, en raison de sa gravité, justifie des mesures d'exceptions. (1)

Une **crise sanitaire** correspond à un évènement affectant la santé et touchant un nombre de personnes élevé. Les crises sanitaires font l'objet d'une déclaration par l'Etat et peuvent être à l'origine d'une augmentation de la mortalité, représentant alors un facteur significatif. Certaines crises sanitaires peuvent donner naissance à des **scandales sanitaires**, notamment lorsqu'une remise en cause de la confiance des consommateurs entre en jeu.

Les **crises sanitaires** menacent l'état de santé de la population, touchant réellement ou potentiellement un grand nombre de personnes et créant une situation d'urgence.

Les **accidents iatrogènes**, consécutifs à une pratique ou à un acte médical, tels que la pratique d'un examen diagnostique, la prescription de différents traitements ou encore une intervention chirurgicale, sont considérés comme des drames, quel que soit leur degré de gravité. Lors de la survenue d'un accident, la démarche médicale est contredite dans son ensemble.

Dans le cas où il apparaît que l'accident était évitable, que des fautes commises sont mises en évidence, le drame peut alors virer au scandale.

2. Scandale sanitaire

Un **scandale** peut être défini comme un effet fâcheux, une indignation, produit dans l'opinion publique par un fait ou un acte estimé contraire aux usages et à la morale. (2)

Le **scandale** correspond à la survenue d'un évènement du fait de pratiques considérées comme étant contraires à la morale, qui heurte la conscience et qui suscite l'émotion et l'indignation provoquée par la découverte par le public d'une transgression. Il s'agit ainsi d'une situation de dissonance cognitive. L'apparition du scandale s'explique par le fait qu'une personne ou un groupe de personnes dénonce la transgression découverte et met en accusation ses auteurs. (3)

Un **scandale sanitaire** correspond à une crise de confiance, dont la **médiatisation** s'empare, dans le système de contrôle sanitaire et pouvant avoir différentes origines. Il s'agit par conséquent d'une crise relative à l'hygiène ou à la santé.

Les conséquences du **scandale sanitaire** peuvent être multiples, et les répercussions sont, notamment, politiques, judiciaires, législatives et réglementaires.

Le préjudice d'angoisse pourra d'ailleurs être ultérieurement indemnisé.

Les **scandales sanitaires** amènent bien souvent à des dénonciations qui vont, par la suite, altérer les relations entre malades et médecins, la confiance faisant place au soupçon. Lorsque la responsabilité du médecin est remise en cause, celui-ci éprouve un sentiment d'insécurité juridique. Ces dénonciations, parfois abusives, peuvent être des facteurs d'inflation du nombre des examens dits complémentaires, pour prévenir le reproche de ne pas avoir eu recours « aux données actuelles de la science ». Elles s'inscrivent dans le champ du principe de précaution.

Le patient étant de plus en plus éduqué et acteur de sa santé, la notion de son information préalable revêt ici toute son importance. Il est important de noter que tout traitement comporte un risque potentiel d'entraîner des effets indésirables, dont la fréquence d'apparition (indiquée dans la notice et le RCP comme étant : très fréquents, fréquents, rares, très rares) ainsi que la durée sont variables. Il est alors une obligation, pour le médecin prescripteur et/ou le praticien, d'en informer le patient.

Le **rapport bénéfice/risque** d'un acte médical est l'un des fondements de la décision du médecin. Il s'appuie sur des recherches fondamentales très poussées et des essais cliniques afin d'établir des critères objectifs sur lesquels s'appuie le bon usage du médicament.

II. Evocation des principaux scandales

Parmi l'ensemble des différents scandales sanitaires ayant marqué l'histoire, nous avons choisi d'en présenter **cinq**, afin de tenter d'identifier diverses **causes** ayant conduit à **l'émergence et à la médiatisation** de ces affaires et d'en étudier les **conséquences**, notamment relatives au **bilan humain** mais aussi à la **législation** et à la **réglementation**.

1. Thalidomide®

1.1 Le développement du Thalidomide®

En 1954, les chercheurs de la société pharmaceutique allemande **Chemie Grünenthal** développent un produit ayant des effets induisant une **somnolence**. Le produit en cours de développement sera nommé **Thalidomide®** et sera considéré comme un médicament **inducteur du sommeil**. (4)

Au cours du développement du médicament, des essais précliniques ont été réalisés et aucun effet indésirable n'a été observé, et ce quelle que soit la dose. Ce constat a donc permis d'envisager son utilisation chez l'homme. Ces mêmes essais ont mis en évidence le fait qu'un surdosage important ne mettait pas en jeu le pronostic vital, ce qui constituait une fois encore un point positif en faveur de l'utilisation du médicament.

A la suite des divers travaux de recherche et de développement, l'entreprise Chemie Grünenthal a commercialisé le produit en **Allemagne de l'Ouest** sous le nom de Contergan®, initialement **sans prescription** médicale obligatoire. La commercialisation du médicament se développe initialement dans une zone géographique limitée puis s'étend à l'ensemble du pays. En **Octobre 1957** un **lancement international** est noté. (5)

L'utilisation du Thalidomide® s'étend aux autres États, et devient peu à peu le troisième médicament le plus vendu en Europe. En Angleterre, le laboratoire Distillers Company acquiert la licence du médicament et le commercialise sous le nom de Distaval®. L'acquisition de plus d'une douzaine de licences du médicament permet d'étendre d'avantage sa commercialisation dans de nombreux pays d'Europe, d'Australie, d'Afrique et d'Asie sous différents noms tels que : Sedimide®, Nibrol®, Noctimid®, Calmorex®, Noctosediv®, Kevadon®, Talimol®, Softénon®, Quietoplex®, Neurosedyn®, etc. Le Thalidomide®, quel que soit son nom de marque, contient dans son conditionnement une **notice**, laquelle n'indique **aucune potentielle innocuité** relative au médicament.

En ce qui concerne la **France**, malgré le développement du Thalidomide® dans de nombreux pays, celui-ci n'est jusqu'alors **pas commercialisé** dans le pays.

1.2 La chronologie de l'affaire du Thalidomide®

En **1959**, des centres allemands de néonatalogie font état d'une **augmentation du nombre de nouveau-nés atteints de malformations**, correspondant à une absence des bras et/ou des jambes. Elles sont appelées **phocomélie** (du grec *phoke* et *melos*, respectivement phoque et membres). D'autres anomalies ont également été observées, telles que des naissances d'enfants sourds et sans oreilles, porteurs d'une paralysie faciale, d'une atteinte oculaire, ou encore d'une anomalie urinaire et génitale.

En quelques mois, plusieurs centaines de cas de **névrites** apparus après la prise du Thalidomide® sont signalées à l'entreprise pharmaceutique. Il est cependant important de noter la **grande difficulté d'établir un lien de cause à effet** entre la prise d'un médicament et l'apparition d'un effet indésirable.

Les patients consommateurs du Thalidomide®, atteints de névrites, commencent alors à s'interroger sur les causes de leurs neuropathies et sur l'innocuité du médicament. En **1961**, les autorités sanitaires allemandes, alertées des interrogations pesant sur le Thalidomide® décident que le médicament fera désormais l'objet d'une **prescription médicale obligatoire**.

Des médecins commencent à s'intéresser à cette augmentation du nombre de naissances de bébés malformés et tentent d'en connaître les causes. Ainsi, différents produits, objets et phénomènes sont énumérés comme pouvant être la cause de ces naissances. Ces diverses hypothèses sont réfutées et **l'hypothèse médicamenteuse** est alors avancée. En **1961**, un gynécologue allemand s'interroge sur les potentiels risques de **foetotoxicité** du Thalidomide®, risques écartés par le fait que le passage du médicament de la barrière placentaire n'a pas été mis en évidence.

En **1961**, l'hypothèse médicamenteuse est de nouveau avancée par un médecin, précisant qu'un médicament commercialisé depuis peu pourrait être la cause de l'augmentation de la fréquence des cas de phocomélie. Le médecin publie dans le *Journal of the American Medical Association*, des cas d'enfants nés malformés, atteints de phocomélie. A la fin de l'année **1961**, un médecin obstétricien publie une lettre dans le *Lancet*, dans laquelle il met en cause le **Thalidomide®** dans l'apparition des cas de **phocomélie**. (6)

A la suite de ces différentes **alertes**, une réunion est organisée par le ministère de l'Intérieur. De cette réunion ressort l'obligation pour l'entreprise Chemie Grüntenthal de procéder à des

modifications de la notice du Thalidomide® en y mentionnant les **risques potentiels** encourus en cas d'utilisation du médicament chez la **femme enceinte**.

Les doutes sur l'innocuité du Thalidomide® font écho dans la presse et l'alerte est diffusée. L'entreprise Chemie Grünenthal annonce alors sa décision de **retirer du marché le Thalidomide®**.

Dans le même temps, l'entreprise Distillers Company, titulaire d'une licence du médicament, procède au **retrait du marché anglais** de son médicament mais d'autres gouvernements réagissent plus tardivement et le Thalidomide® continue pendant ce temps d'être commercialisé. (7)

En **France**, la procédure de mise sur le marché d'un médicament est longue, contraignante et nécessite la réalisation d'études approfondies. Une fois les études terminées, les résultats sont contrôlés par différents experts. Au cours de l'année **1961**, un laboratoire pharmaceutique dépose un dossier de **demande d'autorisation de mise** sur le marché du Thalidomide®. L'instruction du dossier s'étend jusqu'en **décembre 1961** où l'autorisation est alors **accordée**. Dans le même temps, les premiers doutes relatifs aux risques de foetotoxicité du médicament émergent et l'autorisation de mise sur le marché qui vient d'être octroyée est alors immédiatement **retirée**.

De ce fait, les répercussions dues à l'utilisation du Thalidomide® chez les femmes enceintes ne touchent alors pratiquement pas le territoire français. Quelques cas de malformations néonatales ont été recensés en France, de façon tout à fait minime par rapport au drame qu'ont connu les pays voisins. (8)

Il est alors possible de s'interroger sur **l'intérêt du processus administratif français**, qui dans ce cas, aura permis d'éviter à la France, d'être victime de ce scandale sanitaire.

1.3 Les conséquences législatives et réglementaires (9)

Le **procès** du laboratoire Chemie Grünenthal a duré **deux années, de mai 1968 à janvier 1970**.

Il en résulte une **compensation** octroyée aux victimes du médicament. Le **18 décembre 1970**, le **procès est suspendu** et les poursuites contre les dirigeants du laboratoire sont abandonnées.

L'affaire du Thalidomide® a, entre autre, donné lieu à une **modification de la législation** américaine obligeant les autorités sanitaires **d'attester**, non plus seulement de **l'innocuité**, mais également de **l'efficacité** des médicaments commercialisés.

En **1961**, la Commission de la Communauté Européenne adopte la **directive 65/65** qui sera ensuite adoptée par le **Conseil le 26 janvier 1965**. De cette façon, les autorités communautaires ont contribué à la mise en place de **systèmes d'octroi des AMM** dans tous les pays de la Communauté.

A l'occasion de la quinzième Assemblée Mondiale de la Santé, le **24 mai 1962**, **l'OMS** émet des **recommandations**.

En Allemagne, le scandale sanitaire du Thalidomide® marque profondément la **politique du médicament** et les **mesures** prises à son issue feront office de **modèle** lors de la catastrophe du sang contaminé.

En Angleterre, un sous-comité relatif à la sécurité des médicaments est créé. Un autre comité relatif à la sécurité des médicaments, connu sous l'appellation Dunlop Committee, est mis en place en **1963**. Ce Comité ne possède pas de pouvoir règlementaire propre mais il produit notamment le Yellow Card Scheme qui se charge de collecter tous les effets indésirables susceptibles d'être dus à l'utilisation des médicaments. Dans le prolongement de ces préoccupations, le Medicine Act est adopté en **1968**.

1.4 Thalidomide® : Etat de la situation

Les **données scientifiques de l'époque** permettaient de connaître les risques de développement du fœtus avec certaines anomalies, notamment à la suite de ces influences extérieures, comme des irradiations, des infections virales ou encore certains médicaments. Néanmoins, le placenta était considéré à cette période comme une barrière protectrice. Ceci explique le fait que très peu de médicaments étaient **contre-indiqués pendant la grossesse**. La science ne cesse **d'évoluer** et la médecine de **progresser**, ce qui permet, aujourd'hui, de connaître les divers mécanismes du Thalidomide®, ainsi que sa capacité d'inhibition de l'angiogenèse et d'interférence avec celle du fœtus, empêchant de ce fait le développement des os longs. Or, les connaissances scientifiques de l'époque ne permettaient pas la mise en évidence ce phénomène.

Ainsi, la médecine des **années 1950-1960** et la sécurité sanitaire associée étant peu enclin à se soucier des risques encourus par l'utilisation des médicaments chez la femme enceinte, nous

sommes en droit de nous demander **pourquoi l'industrie pharmaceutique devrait pousser sa réglementation au-delà des exigences en vigueur.**

En **Avril 2008**, le Thalidomide® obtient une **nouvelle AMM européenne** dans le traitement des patients âgés de plus de 65 ans atteints d'un **myélome multiple** non traité ainsi que dans le traitement des patients plus jeunes ne répondant pas aux chimiothérapies à haute dose, dans la même pathologie. En **octobre 2009**, le médicament est commercialisé sur le **marché français**.

En **novembre 2014**, les autorités sanitaires dressent un bilan issu de la surveillance étroite mise en place autour du Thalidomide® et constatent que le médicament a été **prescrit hors AMM**, notamment dans le traitement de certains cas d'aphtoses sévères et de lupus érythémateux cutanés résistants.

En **mai 2015**, l'ANSM octroie une **RTU** spécifique dans le traitement des **aphtoses sévères**, y compris chez les patients HIV positifs et dans la **maladie de Behçet**, en cas d'échec aux traitements de 1^{ère} intention, le traitement des **formes cutanées du lupus érythémateux**, y compris la **maladie de Jessner-Kanof**, en 2^{ème} ligne après échec des antipaludéens de synthèse, le traitement des **formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux**, le traitement de la **maladie de Crohn active**, sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Dans le cadre de la **RTU**, afin d'encadrer réglementairement l'utilisation du Thalidomide® dans ces pathologies, l'ANSM demande aux médecins prescripteurs d'informer les patients de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques potentiellement encourus ainsi que des contraintes et des bénéfices possibles. En effet, les **annexes** de l'AMM du Thalidomide® mentionnent des **contre-indications**, telles que l'utilisation du produit chez les femmes enceintes, les femmes en âge de procréer à moins que toutes les conditions requises par le Programme de Prévention de la Grossesse ne soient remplies et des patients dans l'incapacité de respecter les mesures de conception exigées.

2. Distilbène®

2.1 Le développement du diéthylstilbestrol

Le diéthylstilbestrol est une hormone de synthèse synthétisée par un médecin chimiste anglais en **1938**. Sa structure chimique est un diphénol de synthèse possédant des **propriétés œstrogéniques** puissantes. Le DES fut d'abord commercialisé comme médicament au **Royaume-Uni** sous le nom de **Stilbestrol-Borne®**, puis dans **plusieurs pays**, notamment en **France**, sous le nom de **Distilbène®** ou encore de **Stilboestrol®**, à des femmes qui subissaient des **fausses couches** à répétition ou des **accouchements prématurés**. En effet, les connaissances de l'époque ont conduit à l'hypothèse selon laquelle les fausses couches étaient causées par une baisse du taux d'œstrogènes, ainsi, le fait de combler ce déficit en hormones, permettrait d'empêcher leurs apparitions. C'est donc dans cet objectif que le DES a été commercialisé et prescrit aux femmes enceintes.

En Amérique, plusieurs laboratoires ont déposé à la **FDA** des demandes **d'AMM** pour des spécialités contenant du diéthylstilbestrol. Les demandes furent **d'abord refusées** par la FDA, inquiète des **potentiels effets cancérogènes** de cette molécule. Le **19 septembre 1941**, la FDA finit par **octroyer l'AMM** du **Stilbestrol®** pour douze laboratoires. Cette autorisation encadrait l'utilisation du produit pour **quatre indications** : **vaginite gonorrhéique, vaginite atrophique, troubles de la ménopause et engorgements mammaires**.

Le **1^{er} juillet 1947**, la FDA finit par octroyer l'AMM du **Distilbène®** pour le traitement des **fausses couches**. Initialement, le Distilbène® était prescrit dans cette indication dans certaines grossesses à risque ; chez des femmes ayant des antécédents d'avortement spontané et/ou des hémorragies du premier trimestre.

En **1948** un traitement par le DES fut proposé dans toutes les **menaces d'avortement**, sous forme de cures répétées à doses progressives de la 6^e à la 35^e semaine d'aménorrhée.

En **1953** une **étude** menée sur 840 patientes traitées par le DES versus un groupe témoin de 800 femmes paraît dans l'American Journal of Obstetrics & Gynecology, et conclut à l'**inefficacité** du DES dans la prévention des **fausses couches**. Cette étude n'aura aucun impact immédiat sur la commercialisation du médicament.

Au cours des années **1970 et 1971** deux **publications** alertent sur l'**augmentation du nombre de cancers du vagin**, de type adénocarcinomes (type de cancer prenant naissance dans les cellules glandulaires du vagin) à cellules claires chez les **filles de mères ayant consommé du**

Distilbène® durant leur grossesse. Aux États-Unis, le retentissement est immédiat : dès l'année **1971**, la **FDA interdit l'utilisation du Distilbène® en obstétrique.** La même année, le registre de Herbst (The registry for research on hormonal carcinogenesis) est mis en place, servant à répertorier tous les cas d'adénocarcinome du col de l'utérus ou du vagin survenus dans le monde chez les jeunes filles nées après **1940.**

En **1974** l'institut national du cancer lance le **DESAD Project** (DES and Adenosis project), qui permettra à de nombreuses études américaines d'évaluer le **risque transgénérationnel** en lien avec l'utilisation du DES.

En **1978**, une **étude américaine** suggère que non seulement le DES est **inefficace** pour prévenir les **fausses couches**, mais qu'en plus, il les **provoquerait.** La même année, la **FDA interdit l'utilisation de Distilbène® dans les cas d'engorgement mammaire.**

2.2 La chronologie de l'affaire du Distilbène® (9)

Le Distilbène® a d'abord été commercialisé dans les départements d'Algérie avant de s'introduire en métropole où il a fait l'objet, le **11 février 1945**, d'un visa d'exploitation du Comité Scientifique des Spécialités pour les indications suivantes : désordre du cycle sexuel, ménopause, cancer de la prostate. En **France**, il a été commercialisé sous les noms commerciaux de **Distilbène®, Stilboestrol-Borne®, Cycladiène® et Hexoestrol®.**

Dans les années **1970**, plusieurs **études** alertent la communauté scientifique sur les **risques** liés à l'utilisation du DES. De plus, ces études révèlent que les fausses couches ne sont pas dues à une baisse du taux d'hormones. Par conséquent, la **prescription du DES chez les femmes enceintes n'est plus justifiée.**

En **1974**, le premier cas d'adénose vaginale est décrit.

Sur le continent européen, **l'Angleterre interdit le Distilbène® en 1973, la Belgique et les Pays-Bas en 1975, l'Irlande en 1976.**

En **1976**, le ministère français de la santé **retire l'indication « menace d'avortement » du Vidal**, en s'appuyant sur la commission de pharmacovigilance.

Le **5 février 1977**, une note réalisée par **l'agence française du médicament** stipule que le fabricant du médicament aura pour obligation de signaler la **contre-indication** du Distilbène® chez la **femme enceinte** ou susceptible de l'être, ainsi que le **signalement** de cas d'adénoses vaginales et de cancers du vagin chez les filles pubères et les jeunes femmes dont la mère avait consommé du diéthylstilbestrol.

Au début des années **1980**, en s'appuyant sur des publications de chercheurs américains suggérant le fait que les malformations génitales étaient plus fréquentes chez les filles DES, et que ces malformations pouvaient causer des infertilités et des accidents obstétricaux graves, la gynécologue française Anne Cabau décida de mener une **enquête** parmi les adhérentes de la **MGEN** qui adresse alors à l'ensemble de ses adhérentes un questionnaire relatif au Distilbène®.

De nos jours, les **risques** dus à l'utilisation du **Distilbène®** ne font **plus de doutes**. En effet, la molécule est considérée comme étant **nocive pour les femmes**, puisque celles-ci se trouvent exposées à un **risque accru de développer un cancer du sein**. Ces femmes sont nommées « **la première génération** ». Les enfants exposés au médicament **in utero**, ils sont nommés « **la deuxième génération** » et peuvent, pour les filles, souffrir de diverses malformations génitales, d'infertilité, d'adénocarcinome du vagin. Par ailleurs, les risques liés à la prise du Distilbène® ne s'arrêtent pas à la deuxième génération, puisque les filles Distilbène® sont susceptibles de donner naissance à des enfants handicapés, à cause d'un taux plus élevé d'accouchements prématurés et que chez cette troisième génération, les risques d'atrésie de l'œsophage sont décuplés. Néanmoins, les petites-filles DES ne semblent plus touchées par les malformations génitales. (10)

2.3 Les conséquences législatives et réglementaires

Il est difficile d'expliquer le fait que le Distilbène® ait continué d'être prescrit en France jusqu'en **1977** alors que ce n'était déjà plus le cas depuis quelques années dans plusieurs pays.

Face à ce **scandale sanitaire**, les autorités de santé françaises ont fait le choix de mettre en place de **nouvelles études**, de façon à confirmer celles ayant été réalisées à l'étranger.

Les laboratoires UCB Pharma et Novartis font l'objet de plusieurs assignations en réparation des préjudices subis par les victimes. En effet, en France, environ 200 actions en justice ont été intentées contre les laboratoires UCB Pharma et Novartis.

Lors de ces **procès**, un **collège d'experts** est désigné pour juger du **lien de cause à effet** entre la consommation du Distilbène® et les pathologies présentées par les victimes. Parmi les diverses missions qui lui sont confiées, le collège d'experts doit indiquer si les **notices** du médicament de l'époque contenaient suffisamment de **précisions** et **d'informations** quant aux risques d'apparition de cette pathologie.

À la suite des différents jugements devant le **Tribunal de Grande Instance**, en appel et en cassation, En **2009**, la Cour de cassation a procédé au **renversement de la charge de la preuve** concernant le Distilbène® : les victimes n'ont plus pour rôle de prouver qu'elles ont consommé ce médicament, mais les laboratoires doivent démontrer que le Distilbène® n'est pas mis en cause. Des expertises finissent par être ordonnées, et donnent lieu à la publication de rapports. Dans leurs rapports, les médecins experts établissent un **lien** entre les premiers **doutes** sur **l'efficacité** du Distilbène® datant des années **1950** et la découverte des **malformations** notées dans les études publiées au cours des années **1960**. Malgré les doutes planant sur l'innocuité du Distilbène®, les laboratoires exploitant le médicament n'ont pris **aucune mesure** de façon à **renforcer la vigilance**. Les laboratoires sont donc reconnus comme **fautif** en maintenant la commercialisation d'un médicament, sans précaution particulière, dont l'efficacité et l'innocuité étaient toutes deux remises en causes depuis plusieurs années.

Depuis l'année **1977**, le **DES est interdit chez les femmes enceintes** et fait même l'objet d'une **contre-indication absolue** dans le dictionnaire Vidal.

Jusqu'au **30 novembre 2018**, date de la **déclaration d'arrêt de la commercialisation du Distilbène®**, celui-ci a continué d'être commercialisé par les laboratoires Gerda pour le traitement du cancer de la prostate, indication dans laquelle le niveau de SMR du médicament était jugé faible.

2.4 Distilbène® : Etat de la situation (11)

En France, le DES a été prescrit dans environ **200 000 grossesses entre 1950 et 1977**. En prenant en considération la mortalité périnatale et les avortements, **160 000 enfants sont nés** de ces grossesses sous Distilbène®, soit environ **80 000 garçons et autant de filles**.

Parmi toutes ces mères ayant pris du Distilbène® pendant leurs grossesses, les **conséquences** chez ces dernières ainsi que chez leurs enfants et petits-enfants sont **dramatiques**.

2.4.1 Mères DES – 1^{ère} génération

Les « mères DES » sont les femmes qui ont pris du DES pendant une ou plusieurs grossesses.

Les conséquences du DES chez les mères DES peuvent être :

- Cancer du sein avec un risque accru de 35%. Le risque de décès par cancer du sein chez ces femmes est le même que chez les femmes n'ayant pas consommé de DES et ce risque n'augmente pas avec l'âge.
- Fausses couches.

2.4.2 Filles DES – 2^{ème} génération

Les « filles DES » sont les femmes qui ont été exposées au DES in utero, ce qui signifie qu'elles sont nées d'une mère ayant pris du Distilbène® au cours de sa grossesse.

Les effets du DES chez cette deuxième génération peuvent être nombreux :

- Adénocarcinome à cellulaires claires du vagin ou du col utérin : dans 64% des cas, la preuve de l'exposition in utero au DES est avérée.
- Dysplasies du col de l'utérus et du vagin : ces lésions peuvent être identifiées à l'aide d'un frottis.
- Anomalies de l'appareil génital : adénoses du col de l'utérus et du vagin, hypoplasie du col utérin, aspects particuliers du col avec sillons, bourrelets ou crêtes, déformations de l'utérus, anomalies des trompes pouvant avoir des conséquences telles que la stérilité, des anomalies de l'ovulation, un dysfonctionnement des trompes et des difficultés d'implantation de l'œuf dans la muqueuse, des grossesses extra-utérines, des fausses couches, une prématurité.

2.4.3 Fils DES – 2^{ème} génération

Les « fils DES » ont été exposés au DES in utero, ce qui signifie qu'ils sont nés d'une mère ayant pris du Distilbène® au cours de sa grossesse.

Chez ces garçons, une plus grande fréquence de kystes de l'épididyme, d'hypospadias et d'atrophie testiculaire ont été mis en évidence. Bien que non négligeables, ces anomalies restent relativement bénignes. Elles sont dépistées et prises en charge chez le nouveau-né ou l'enfant en bas âge.

Concernant les risques potentiels sur la fertilité, la conclusion actuelle est que l'exposition in utero au Distilbène® n'augmenterait pas le risque d'infertilité.

L'augmentation du risque de cancer du testicule est incertaine, d'après des résultats d'étude discordants. Il est tout de même important de noter que l'augmentation éventuelle du risque de cancer du testicule ne devrait désormais plus concerner les fils DES qui ont dépassé l'âge habituel de survenue de ce cancer (avant 40 ans), en France, en 2018.

2.4.4 Petits fils et petites filles DES – 3^{ème} génération

Les diverses études menées sur les enfants des enfants de mères ayant pris du DES pendant leur grossesse conduisent à considérer comme vraisemblable l'augmentation du risque d'infirmité

motrice possiblement en lien avec la prématurité des naissances, d'hypospadias et de cryptorchidie.

Une hypothèse est posée selon laquelle ce passage à la troisième génération serait dû à un phénomène d'altération épigénétique : le DES causerait des modifications dans l'expression des gènes qui se transmettraient de génération en génération. Actuellement, aucune donnée n'est disponible pour la 4^{ème} génération, cependant, le risque qu'elle soit aussi atteinte n'est pas exclu.

3. Mediator® (12)

3.1 Le développement de l'Isoméride® et du Médiateur (13)

En **1985**, les **Laboratoires Servier** obtiennent l'**AMM française** de la dexfenfluramine, commercialisée sous le nom **d'Isoméride®**. Il s'agit d'une substance active possédant des propriétés **anorexigènes** (effet « coupe-faim »), agissant sur les récepteurs sérotoninergiques du système nerveux central. Le médicament sera, en **1996**, également commercialisé aux **Etats-Unis** sous le nom **Redux®**.

La **dexfenfluramine** est une molécule de la famille des **amphétamines** et des **phényléthylamines**. Il s'agit de l'énantiomère S(+) (isomère dextrogyre) de la fenfluramine, molécule commercialisée sous le nom de Pondéral® par les Laboratoires Servier. En réaction à la survenue de plusieurs cas **d'HTAP** primitive et de **valvulopathie**, le **Pondéral®** a fait l'objet d'une **suspension d'AMM** le **15 Septembre 1997** à la suite d'une **réévaluation de la balance bénéfice/risque** et de la mise en évidence d'un profil de sécurité d'emploi défavorable, puis il a été **retiré du marché** le **10 octobre 1997**. (14)

En **1991**, une **corrélation** entre la survenue de cas **d'HTAP** et la prise **d'Isoméride®** a été observée.

A la suite de cette observation, une **étude clinique internationale** a été menée par le Centre d'épidémiologie clinique et de recherche en Santé Publique. Il s'agit de l'étude « International Primary Pulmonary Hypertension Study, (IPPHS) ».

En 1992, Le Committee on Safety of Medicines, au Royaume-Uni, met en garde les médecins contre le risque de survenue d'HTAP chez les patients traités par fenfluramine ou par dexfenfluramine et préconise une **limite de prescription à trois mois maximum**.

Le **7 mars 1995**, à la suite de l'étude IPPHS, des **mesures restrictives** concernant l'utilisation de l'Isoméride® et des dérivés de la famille des fenfluramines furent élaborées.

Le **17 mai 1995**, le **Directeur Général de l'ANSM**, **interdit la prescription en association des fenfluramines et des dexfenfluramines**, et contraint les prescripteurs, **tous les trois mois**, à une **évaluation de leur prescription**.

Le **17 juillet 1996**, le **CHMP** de l'Agence européenne des médicaments, en se basant sur les résultats de l'étude clinique IPPHS, conclu à un **rapport bénéfice/risque favorable**, sous réserve d'une **modification du RCP** des anorexigènes. Le CHMP préconise de ce fait le **maintien des AMM** des médicaments anorexigènes.

Le **9 décembre 1996**, la **Commission Européenne** décide de **modifier les règles de prescription de l'Isoméride®**. En effet, le RCP du médicament est mis à jour, notamment en ce qui concerne les rubriques relatives aux **contre-indications et aux précautions d'emploi**. De plus, le traitement par Isoméride® est **requalifié** comme « adjuvant au régime alimentaire » et la durée d'utilisation est limitée à trois mois.

Le **décès** d'une jeune femme en **mai 1997** fut l'une des premières **alertes**. La cause du décès a été attribuée à la **prise, en association**, de fenfluramine et de phentermine.

Plusieurs évènements similaires firent suite à cette alerte. En effet, en **juillet 1997**, la **FDA** publiait un **avertissement** destiné aux prescripteurs de fenfluramine, dexfenfluramine et fenfluramine en association avec la phentermine relatif à l'apparition de cas de valvulopathies.

A la suite de ces divers évènements, une équipe de chercheurs du National Institute of Mental Health publia les résultats d'une étude menée sur les animaux de laboratoires mettant en évidence les atteintes observées. La **FDA** décide alors de faire modifier **les informations produits** des médicaments à base de fenfluramine et de phentermine en y mentionnant les **risques** de survenues de cas de **valvulopathies** liés à l'association de ces deux molécules.

En **septembre 1997**, la **FDA** informe les prescripteurs et les laboratoires pharmaceutiques du **risque vasculaire confirmé** chez 30 % des patients traités par une association de fenfluramine et phentermine et demande le **retrait du marché du médicament Redux®**.

À la suite d'une **réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'Isoméride® et du Pondéral®**, celui-ci apparaît comme étant **défavorable**, que les médicaments soient prescrits seuls ou associés à la phentermine. L'AFSSAPS ordonne donc la **suspension** de la mise sur le marché de ces médicaments.

Les Laboratoires Servier procèdent alors au **retrait du marché de l'Isoméride®** et décident également de retirer volontairement du marché le **Pondéral®**. (15)

Les fenfluramines appartiennent à la famille chimique des alkylamines, et sont des dérivés trifluorométhyl de la molécule d'amphétamine. Ils ont des propriétés anorexigènes en agissant sur les neurones sérotoninergiques du système nerveux central et entraînent une diminution de la prise alimentaire et une stimulation de la satiété.

Le **benfluorex** est un ester benzoïque d'un dérivé alcool et possède une partie chimique commune à la structure des fenfluramines. Cette molécule ainsi que ses métabolites ont une action périphérique sur le métabolisme du glycogène. En effet, ils agissent par diminution de la production hépatique de glucose et ont également une action sur la néoglucogénèse, en améliorant la sensibilité à l'insuline ainsi que l'insulino-résistance musculaire, ce qui justifie l'indication thérapeutique « adjuvant au régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale ».

Après absorption du benfluorex, celui-ci est métabolisé au niveau plasmatique et hépatique, en 8 métabolites, dont les 3 majeurs sont le S1475, le S585 et la **norfenfluramine** ; métabolite actif. La norfenfluramine représente également la voie principale du métabolisme des fenfluramines.

La norfenfluramine est donc un métabolite commun aux fenfluramines et au benfluorex.

Au niveau pulmonaire et au niveau des valves cardiaques, se trouvent des récepteurs sérotoninergiques qui peuvent être sensibles à certaines substances.

La fenfluramine et son métabolite, la norfenfluramine, ont une faible affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_{1D/1B}. La norfenfluramine a quant à elle une faible affinité pour le récepteur 5-HT₇. Cependant, la fenfluramine et la norfenfluramine ont une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C} : il s'agit d'agonistes partiels pour 5-HT_{2A} et d'agonistes complets pour 5-HT_{2C}.

Le métabolite norfenfluramine a une plus grande affinité pour les récepteurs 5HT_{2B} que pour les récepteurs 5TH_{1B}.

Les molécules dérivées des fenfluramines peuvent causer des **HTAP** par une interaction spécifique avec la sérotonine au niveau du tissu artériel pulmonaire.

Le développement d'une HTAP par l'action des fenfluramines fait intervenir une interaction au niveau artériel pulmonaire. En effet, il existe une synthèse importante de sérotonine au niveau pulmonaire, ce qui engendre une augmentation des résistances artérielles pulmonaires et peut donc induire une HTAP.

Jusqu'au début des années **2000**, le **mécanisme des valvulopathies n'était pas connu**. Il a peu à peu été élucidé grâce à des études de pharmacologie expérimentales.

Au cours de l'année **2000**, la **norfenfluramine** a été identifiée comme étant agoniste sur les récepteurs 5-HT-2B situés au niveau des valves cardiaques, et l'activation de ces récepteurs semblerait entraîner une atteinte cardiaque.

Le **Mediator®** correspond au nom commercial du **benfluorex**. Il s'agit d'une molécule synthétisée au début du XX^{ème} siècle détenant des **effets psychostimulants et d'inhibition de la sensation de faim**. Cette seconde propriété entraîne un amaigrissement progressif du patient, et peut représenter un **intérêt commercial** du fait d'une demande croissante du grand public. Le benfluorex est commercialisé à partir de l'année **1976**, dans le **traitement adjuvant du diabète chez les patients en surpoids**.

Rapidement, **l'amphétamine** s'est révélée être une substance dont le **rapport bénéfice/risque était négatif**, notamment en raison d'effets indésirables de type dépendance, complications psychiques et cardiaques. Sa **commercialisation** a donc été hâtivement **interdite**. Malgré cette interdiction de commercialisation, nous avons indiqué auparavant que différentes substances issues de la famille chimique des amphétamines avaient été synthétisées à diverses fins médicales, notamment pour un effet **anorexigène**, telles que Ponderal® Pondimin® et Isoméride®.

3.2 La chronologie de l'Affaire du Mediator® (9)

Le Mediator® est commercialisé à partir de l'année **1976** comme un médicament possédant des propriétés « **métaboliques** » se traduisant par des effets sur l'excès de graisse et l'excès de sucre (hypertriglycémie et diabète). Le Mediator® est donc prescrit, **conformément à son AMM**, dans le traitement des **hypertriglycémies** en complément d'un régime, et chez les patients **diabétiques de type 2 en surpoids**. Cependant, il a également été prescrit, **hors AMM**, à des patients en surpoids dans le but de les faire maigrir. Le Mediator® a été **remboursé** par la sécurité sociale, à 100%, jusqu'à son retrait du marché.

En **1960**, un article sur la norfenfluramine est publié au congrès de la Société américaine de pharmacologie et de thérapeutique. La pharmacologie du métabolite se caractérise par un effet anorexigène dépourvu d'une stimulation notable du système nerveux central.

En **1974**, en France, le ministère de la Santé **octroi l'AMM au benfluorex** comme traitement adjuvant au régime alimentaire dans **deux indications thérapeutiques** : adjuvant au régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale et adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycémies.

En **1976**, le benfluorex est **commercialisé** sous le nom commercial de **Mediator®** dans les **deux indications thérapeutiques encadrées par son AMM**. La même année, un article paru dans la revue Pratiques insiste sur le fait que le Mediator® est un **dérivé de l'amphétamine** et que les prescripteurs du médicament doivent connaître cette caractéristique structurale de façon à **surveiller** les patients.

En **1977** les laboratoires Servier déposent une **demande d'AMM belge** pour le benfluorex. Le dossier est alors évalué par la Commission des médicaments belge, qui **refuse** l'AMM en raison de l'insuffisance de données relatives à l'utilisation à long terme du médicament.

En **Octobre 1981**, deux cas **d'HTAP** sous fenfluramine ont été mis en évidence.

Au cours des années **1988 à 1991**, la littérature scientifique rapporte le fait que certains des **effets secondaires** de la fenfluramine sont causés par son **métabolite** : la **norfenfluramine**. La métabolisation du Mediator® en norfenfluramine à des concentrations avoisinantes celles mesurées après administration de Pondéral® est connue du laboratoire fabricant.

En **1993**, une **étude rétrospective** mettant en évidence le risque **d'HTAP** sous fenfluramine est publiée.

En **1995** une **enquête** sur les **anorexigènes** est menée. A cette occasion, le comité de pharmacovigilance **interdit** le benfluorex dans les préparations magistrales.

En **1996**, les résultats de l'enquête **IPPHS** sont publiés. Cette enquête démontre les **risques dus aux anorexigènes** de la famille des **fenfluramines**, mais **ne mentionne pas** le benfluorex.

En **1997**, les molécules de la famille des **fenfluramines**, notamment l'**Isoméride®**, sont considérées comme **responsables**, aux États-Unis, de cas de valvulopathies cardiaques ainsi que d'HTAP et sont par conséquent **interdites** sur le territoire des États-Unis, ainsi que dans plusieurs pays de l'Union européenne. **A cette époque, la France suspend l'AMM de l'Isoméride®.**

En **1997**, une **enquête de pharmacovigilance** menée sur le benfluorex est lancée en **France**. Elle révèle le fait que le médicament est **détourné de son usage encadré par son AMM**, et est utilisé comme **anorexigène**. De plus, il est avéré que son métabolisme donne le même composé que l'**Isoméride®** : la norfenfluramine.

En **1998**, l'**URCAM** indique que plus d'un tiers des prescriptions de Mediator® sont **hors AMM**. La même année, la **Commission d'AMM** évoque **l'absence d'efficacité** du benfluorex dans le traitement de **l'hypertriglycémie**. L'utilisation du benfluorex dans les préparations magistrales est alors **interdite** en France. **L'Assurance Maladie** adresse un courrier aux autorités de santé dans lequel elle **met en garde** sur une utilisation **incontrôlée** d'un médicament de structure amphétaminique, dans un objectif **anorexigène**. Les autorités de santé italiennes font la demande d'une **enquête européenne** portée sur les **similitudes structurales** et chimiques entre **l'Isoméride® et le Mediator®**. Cette enquête ne donnera lieu à aucun résultat.

En **Février 1999**, un médecin cardiologue déclare un **cas d'insuffisance aortique** chez un patient ayant consommé du **Mediator®**. Cette insuffisance aortique a été considérée comme la conséquence d'un infarctus. La même année, la **Commission de la Transparence** réévalue **l'intérêt** du Mediator® et l'estime **insuffisant** dans les **deux indications** encadrées par son AMM. Elle propose donc son déremboursement. Le **benfluorex reste cependant remboursé à 65 %**, dans l'indication du diabète et du surpoids. **En raison de leur toxicité, tous les amphétaminiques sont retirés du marché, sauf le Mediator®.**

En **Octobre 1999**, l'**EMA** demande la réalisation d'un **rapport** à des experts italiens. Ce rapport insiste sur la **similitude structurale entre l'Isoméride® et le benfluorex**. Cette similarité laisse penser qu'il existe des soupçons relatifs à la **toxicité de la norfenfluramine** chez les patients traités par Mediator®. En effet, il semblerait que trois comprimés de Mediator® produisent autant de norfenfluramine que deux comprimés d'Isoméride®. Ces posologies correspondent aux posologies quotidiennes pour ces deux médicaments. Enfin, le

rapport met en évidence le fait que l'activité thérapeutique du Mediator® chez les patients obèses atteints d'un diabète de type 2 est inférieure à celle de la Metformine.

En **2000**, le **CNOM** publie sur sa base de données publique environ quatre-vingts dossiers mentionnant les **sanctions de médecins libéraux pour mauvaise prescription du Mediator®**.

En **décembre 2000**, un **article** mettant en évidence le rôle des récepteurs 5-HT_{2B} dans les HTAP et les atteintes valvulaires est publié. La conclusion de cet article suggère que l'ensemble des médicaments ayant une activité sérotoninergique soit étudié et que les **AMM soient suspendues** en cas d'action sur les récepteurs 5-HT_{2B}.

Le **28 mars 2003**, un cas **d'insuffisance valvulaire cardiaque** est repéré en **Espagne**. Le médicament est **donc retiré du marché** par le laboratoire dans ce pays.

A la suite de ce retrait du marché espagnol, le **Mediator® sera retiré du marché italien en 2004**.

En **2005**, la *Commission Nationale de pharmacovigilance* annonce que les cas d'HTAP signalés sont peu nombreux et qu'ils peuvent correspondre à l'incidence des HTAP idiopathiques. Elle suggère d'étudier les registres des HTAP existants des dix-sept centres, dans le but de rechercher l'implication éventuelle du benfluorex, dans une étude rétrospective cas-témoins.

En **2006**, le Mediator® ayant été retiré du marché dans plusieurs pays, il n'est plus commercialisé qu'au Portugal, à Chypre et en France. Il est important de noter que, **sur le marché français, deux médecins travaillant pour le laboratoire fabricant étaient, à l'époque, conseillers du ministre de la santé lorsque celui-ci a prorogé le remboursement du médicament**.

En **2006**, un cas de valvulopathie chez un patient traité par Mediator®, sans antécédent, est publié par un médecin membre de la Commission Nationale de Pharmacovigilance. Cette notification survient après sept notifications spontanées. **La Commission d'AMM renouvelle l'autorisation quinquennale du Mediator®, en supprimant l'une de ses indications**.

En **Juin 2006**, la revue **Prescrire** énumère trente-cinq cas de troubles psychiatriques et de dix-sept cas d'HTAP, en France, associés au Mediator®.

En **2007**, le **laboratoire ne demande pas le renouvellement de l'AMM du Mediator® en Italie**. Cependant, l'AMM est renouvelée en France, représentant **88 % des ventes mondiales de Mediator®**, dans le traitement du diabète. **L'indication pour l'hypertriglycémie est supprimée**. De nouvelles études sont par la suite demandées, ce qui conduit le dictionnaire des médicaments **Dorosz** à mentionner le **risque de valvulopathie** sous Mediator®.

En **Février 2009**, le CHU de Brest signale onze cas de valvulopathies sous Mediator®.

Le **3 juin 2009**, le Docteur Irène Frachon, un médecin pneumologue d'origine française du CHU de Brest, se rend à un groupe de travail intitulé « Plan de gestion des risques et pharmaco-épidémiologie » à l'AFSSAPS et discute de ses craintes concernant le lien entre valvulopathies et l'utilisation du Mediator®. Le **7 juillet 2009**, elle se rend à la Commission Nationale de Pharmacovigilance, réunion au cours de laquelle il est demandé aux laboratoires Servier de réaliser une étude de type cas-témoins, pouvant prendre des années.

En **Juillet 2009**, une étude du Docteur Irène Frachon révèle que 70 % des malades souffrant d'atteintes inexplicables de leur valve mitrale ont consommé du Mediator®, alors que seulement 6 % des malades ont une cause connue de valvulopathie.

Le **4 septembre 2009**, une nouvelle réunion a lieu à l'AFSSAPS avec l'équipe du CHU de Brest. De cette réunion ressort l'hypothèse selon laquelle il existerait un **lien très fort entre les valvulopathies et l'utilisation du Mediator®**.

Le **29 septembre 2009**, la Commission Nationale de Pharmacovigilance de l'AFSSAPS annonce qu'il est impossible de laisser les patients encourir un tel risque.

Cependant, le **7 octobre 2009**, une AMM est délivrée pour deux génériques du Mediator® aux laboratoires Mylan et Qualimed.

Le **12 novembre 2009**, l'AMM du benfluorex (Mediator® et ses génériques) est suspendue.

Le **7 juin 2010**, le docteur Irène Frachon publie son livre sur le Mediator®, intitulé « Mediator® 150 mg, combien de morts ? ». **L'éditeur est alors attaqué en justice** par le laboratoire et le sous-titre « Combien de morts ? » du livre est **censuré**.

Le **14 juin 2010**, l'EMA rend sa décision définitive relative à l'**interdiction du Mediator®**, considérant que « Le lien entre benfluorex et valvulopathie est établi. » (16)

3.3 Les conséquences législatives et réglementaires (9)

Des suites de ce scandale, le ministre de la santé de l'époque, monsieur Xavier Bertrand, prendra deux décisions :

- La mise en place du dépistage, pris en charge par la sécurité sociale, par échographie cardiaque d'éventuelles atteintes cardiaques médicamenteuses chez l'ensemble des personnes exposées au Mediator®.
- La mise en place d'une enquête menée par l'IGAS afin d'essayer d'expliquer les raisons du retard des autorités de santé au retrait du marché du Mediator®.

La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, dite loi Bertrand nait des suites de cette affaire, ayant pour but de **renforcer la réglementation** qui s'articule autour du médicament en posant les fondements d'un « **Sunshine Act** » à la française, c'est-à-dire l'obligation de rendre d'avantage transparents les **liens** entre industries pharmaceutiques et professionnels de santé.

En 2012, l'ANSM a été créée, en réponse au scandale sanitaire du Mediator®, dans le cadre d'une continuité juridique avec l'AFSSAPS. Cette nouvelle structure ayant remplacé l'AFSSAPS est quasiment exclusivement financé par l'Etat afin de limiter les conflits d'intérêts et a pour objectif principal de renforcer la sécurité sanitaire afin qu'un tel drame ne puisse se reproduire. (17)

En Juin 2011, Un étudiant en deuxième année de master de santé publique a réalisé une analyse de 2576 fiches échographiques et cliniques adressées à l'AFSSAPS par des médecins cardiologues **entre le 11 janvier 2011 et le 28 avril 2011**. Bien que cette étude soit non exhaustive, ses résultats révèlent un important **mésusage** du médicament puisque 2/3 des patients exposés au Mediator® n'étaient pas diabétiques. De plus, l'étude met en évidence une relation dose-dépendant entre la prise de Mediator® et l'apparition d'une valvulopathie. En effet, 46% des patients ont reçu la posologie recommandée de 3 comprimés de 150mg par jours alors que 26% des patients ont reçu une dose supérieure. (18)

Au début de l'année **2011**, une enquête préliminaire s'ouvre, suivi d'une **instruction pénale**. Après trois ans d'enquête, à l'issue de diverses perquisitions, auditions et missions d'expertise scientifique, **l'instruction aboutie à des dizaines de mises en examen avant d'être déclarée comme close**. Le procureur de Paris annonce la tenue **d'un procès pénal** prévu pour l'année suivante qui n'aura en réalité pas lieu immédiatement. (19)

Le procès du Mediator® s'est ouvert le 23 septembre 2019 au Tribunal de Grande Instance de Paris, 10 ans après son retrait du marché en France.

Les prévenus sont des cadres du laboratoire Servier et de l'Agence du médicament qui seront jugés pour différents chefs d'accusation tels que tromperie aggravée avec mise en danger de la santé, escroquerie, homicides et blessures involontaires ainsi que trafic d'influence. Les juges d'instruction soupçonnent les laboratoires Servier d'avoir dissimulé les données pharmacologiques du Mediator®, tandis que deux de leurs produits avaient déjà été retirés du marché au cours de l'année **1997** pour « extrême précaution ». Néanmoins, le laboratoire affirme qu'il ne connaissait pas la toxicité du médicament et que rien avant le retrait sur le marché du Mediator® ne mettait en évidence sa dangerosité. Il admet toutefois ne pas avoir appréhendé le niveau de risque comme cela aurait dû être le cas et avoir commis une erreur d'analyse.

L'ANSM, quant à elle, ancienne AFSSAPS à l'époque du scandale, est accusée de **négligences**, d'avoir **tardé** à suspendre la commercialisation du Mediator® et d'avoir eu des **liens d'intérêt** avec le laboratoire. Le Docteur Irène Frachon est appelé à comparaître comme témoin. Ce procès pendra place jusqu'au **30 avril 2020**, date à laquelle il doit prendre fin. Au cours de ces mois de procès, des milliers de plaignants attendent des réponses à leurs questions et des réparations.

Le **23 juin 2020**, le procès du Mediator®, entamé en **septembre 2019** et interrompu plusieurs semaines à cause de la crise sanitaire du coronavirus, est entré dans une nouvelle phase avec les **réquisitions de l'accusation** contre les Laboratoires Servier et l'ANSM.

Près de la moitié des 6 500 victimes se sont **constituées parties civiles** pour ce procès. À l'issue des plaidoiries des parties civiles, **presqu'un milliard d'euros d'indemnisation ont été réclamés**. Celles-ci demandent notamment **225 millions d'euros** en réparation du **préjudice moral** subi par d'anciens consommateurs du médicament. Une centaine de **caisses**

d'assurance-maladie ayant pris en charge le remboursement du Mediator® ont quant à elles demandé plus de **450 millions euros de dommages et intérêts**.

Le laboratoire, poursuivi pour « **tromperie aggravée** », « **homicides et blessures involontaires** » et « **escroquerie** », est accusé d'avoir sciemment dissimulé la **toxicité** et les **propriétés anorexigènes** de l'antidiabétique. Le groupe pharmaceutique s'est défendu de ces accusations en évoquant des « **erreurs d'appréciation** », mais réfutant toute faute intentionnelle. Concernant l'ANSM, celle-ci comparaît pour « **homicides et blessures involontaires** » par **négligence** pour avoir **tardé** à suspendre la commercialisation du médicament, malgré les multiples alertes émises dès l'année **1995** sur sa dangerosité.

Le procès tenu actuellement à Paris concerne essentiellement les faits de « **tromperie aggravée** ». En effet, l'instruction pour « **homicides et blessures involontaires** » est encore en cours, avec un second procès pénal en vue. La parole sera prise par la **défense** à partir du **29 juin 2020** et le **procès doit s'achever le 6 juillet 2020**. La **décision** du tribunal est attendue en **2021**.
(20)

3.4 Mediator® : Etat de la situation

En **novembre 2010**, l'AFSSAPS estime à **500 le nombre de patients décédés** à la suite de la prise de Mediator®. **3 500 consommateurs du médicament ont été hospitalisés**. Parmi les conséquences de la prise du Mediator®, **80 % des complications** apparaissent dans les deux années qui suivent l'arrêt du traitement. L'AFSSAPS annonce donc une **série de mesures** à mettre en place, notamment une **campagne d'information** afin de rechercher tous les patients ayant pu prendre ce médicament. Elle recommande également aux personnes qui ont consommé du Mediator® pendant plus de trois mois de consulter leur médecin.

À la suite de la publication d'un **rapport de l'IGAS** sur le Mediator®, le ministre de la santé, monsieur Xavier Bertrand, annonce une **réforme du système français de pharmacovigilance**.
(21)

En **juin 2011** un rapport d'information, fait au nom de la mission commune d'information « Mediator® évaluation et contrôle des médicaments » est publié. En **septembre 2011**, il sera révélé que **ce rapport a été modifié**, à l'avantage du laboratoire, après l'intervention d'un expert médical. La sénatrice et l'expert sont alors mis en examen.

En **août 2011**, des anciens chercheurs des Laboratoires Servier déclarent que, du fait de la nature amphétaminique du Mediator®, **ses caractéristiques anorexigènes étaient connues et ont été cachées** de façon à ce que le médicament soit considéré comme un antidiabétique, afin de faciliter l'obtention de son AMM.

Près de **8 350 dossiers** ont été déposés à l'**ONIAM**, parmi lesquels **293** ont reçu un **avis positif d'indemnisation**. Selon le directeur de l'ONIAM, ce taux relativement faible d'avis positifs est dû au fait que de nombreux dossiers reçus ne concernaient pas les deux pathologies, c'est-à-dire les valvulopathies et l'HTAP pour lesquelles la responsabilité des laboratoires Servier est reconnue. L'évaluation est fondée sur le pourcentage du préjudice fonctionnel et le résultat de cette évaluation est transmis au laboratoire. Le laboratoire fait ensuite une proposition d'indemnisation à la victime. Dans le cas où cette proposition est jugée insuffisante, la victime peut saisir l'ONIAM qui l'indemnise directement s'il le juge nécessaire, puis se retourne contre le laboratoire pour être remboursé. (22)

Le nombre d'avis positifs rendus étant jugé trop faible, l'ONIAM indique que l'imputabilité du Mediator® dans la survenue des pathologies de type valvulopathies et HTAP devait être établie « **sur la base d'un lien direct et certain** ». Néanmoins, depuis un arrêt de la Cour de cassation en date du **10 juillet 2013** selon lequel cette imputabilité peut s'établir « **sur la base de présomptions graves, précises et concordantes** », le nombre de dossiers où l'imputabilité est reconnue devrait augmenter.

La cour administrative d'appel de Paris a jugé que **l'Etat avait commis une faute en ne prenant pas de mesures suspensives ou de retrait de l'AMM du Mediator® avant l'année 1999**. Cette analyse sera confirmée par le Conseil d'Etat.

4. Dépakine®

4.1 Le développement de l'acide Valproïque

La Dépakine® est un médicament commercialisé en **1967** par les laboratoires **Berthier**. A l'époque, le médicament s'appelle Eureka®. En **1974**, il est rebaptisé Dépakene®, puis Dépakine®. La Dépakine® est rachetée par les laboratoires **Labaz** en **1981**, puis par le laboratoire **Sanofi** en **1994**. La substance active est le **valproate de sodium**, possédant des propriétés **anticonvulsivantes, thymorégulatrices, antidépressives et anxiolytiques**. La Dépakine® appartient à la classe pharmacothérapeutique des **antiépileptiques**.

L'acide valproïque est l'un des quatre principaux antiépileptiques de première génération. Son mécanisme d'action est complexe et fait appel à une diminution de l'hyperexcitabilité par un renforcement de la transmission GABAergique et une inhibition des canaux ioniques sodiques et calciques. La propriété antiépileptique de l'acide valproïque résulte également de sa capacité à renforcer l'action inhibitrice du GABA en se fixant sur le récepteur GABA-A, provoquant ainsi une augmentation des concentrations cérébrales de GABA par une inhibition faible des deux enzymes, la GABA-transaminase et la succinyl-hemi-aldéhyde déshydrogénase, impliquées dans la dégradation du GABA.

Ce médicament se présente sous **différentes formes pharmaceutiques** : comprimé (gastro-résistant, pelliculé sécable à libération prolongée), solution buvable, préparation injectable pour voie intraveineuse. Il est indiqué dans le traitement des différentes formes d'épilepsie chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 6 ans. De plus, chez l'enfant, la Dépakine® est également utilisée pour le traitement préventif des convulsions liées à la fièvre, lorsque les benzodiazépines se sont montrées inefficaces.

Le valproate de sodium présente un **risque tératogène élevé** chez les mères ayant consommé le médicament au cours de leur grossesse.

Ce risque tératogène se traduit par l'apparition de **malformations congénitales chez les fœtus** de femmes enceintes, et est **connu depuis les années 1980**.

Cette substance est responsable de malformations congénitales telles que la non fermeture du tube neural (pouvant être prévenue par la prise d'acide folique) dans environ 10% des cas de patientes enceintes consommatrices d'acide valproïque au cours du premier trimestre,

Au cours des années **2000**, un impact du valproate de sodium sur le développement des enfants nés de mères ayant consommé du valproate de sodium au cours de leur grossesse a été repéré : **30 à 40 % des enfants ont un risque de déficit cognitif, d'autisme et de troubles apparentés**.

Les risques de malformations portent principalement sur les reins, le cœur et la colonne vertébrale et sont connus depuis les années **1980**. Les risques relatifs à l'augmentation d'apparition de troubles neurodéveloppementaux ont commencé à émerger au milieu des années **1990**.

Ce n'est qu'en **2006** que la **notice**, destinée aux patients, **déconseille** pour la première fois **l'utilisation de la Dépakine® chez la femme enceinte**.

Cependant, **dix années supplémentaires** seront nécessaires, ainsi qu'une importante **médiatisation** pour que les patientes se voient imposer la **signature d'un protocole d'accord de soins les informant de l'ensemble des risques encourus**.

4.2 La chronologie de l'Affaire de la Dépakine® (23)

En France, les familles d'enfants nés de mères ayant consommé de la Dépakine® au cours de leur grossesse se sont constituées en association, l'**APESAC**, acronyme d'Association d'Aide aux Parents d'Enfants Souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant. Au cours de l'année **2011**, des familles ont saisi la **justice**. Dans le cadre de procédures au civil, **une quinzaine d'expertises sont en cours**. Un **lien de cause à effet** a été mis en évidence dans certains des cas, entre la prise du médicament et les malformations et retards de développement chez les enfants. En **2015**, quatre familles ont alors déposé une plainte contre X pour les chefs d'accusation de **tromperie aggravée et de blessures involontaires**. Ces mêmes chefs d'accusation font l'objet d'une enquête préliminaire, ouverte par le parquet de Paris, et confiée aux gendarmes de l'OCLAESP, spécialisés dans les affaires sanitaires.

Les informations relatives à la grossesse inscrites dans le RCP de la Dépakine® ont connu des évolutions, au cours du temps : (24)

Année	Informations relatives à la grossesse
1986	Prévenir votre médecin si vous êtes enceinte.
1995	Consulter rapidement votre médecin en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Votre médecin jugera de l'utilité de poursuivre le traitement.
2000	En cas de grossesse ou de désir de grossesse, prévenez votre médecin. En effet, votre traitement devra éventuellement être adapté et une surveillance particulière devra être mise en route. Au moment de la naissance, une surveillance attentive du nouveau-né sera nécessaire.

2004	En cas de désir de grossesse, prévenez votre médecin, une surveillance particulière devra être mise en place. En cas de grossesse, votre traitement devra éventuellement être adapté. Il est important de ne pas arrêter le traitement car il existe un risque de réapparition de crises pouvant avoir des conséquences pour vous ou votre enfant. Au moment de la naissance, une surveillance attentive du nouveau-né sera nécessaire.
2006	En début de traitement, le médecin s'assurera que vous n'êtes pas enceinte et prescrira si besoin une méthode de contraception (cf. rubrique Grossesse et allaitement). L'utilisation de ce médicament est déconseillée, sauf avis contraire de votre médecin, pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez rapidement votre médecin lui seul pourrait adapter le traitement à votre état.
2009	L'utilisation de ce médicament est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Prévenez votre médecin de votre désir de grossesse avant d'interrompre votre contraception, afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière de votre grossesse. De même, prévenez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte. Dans tous les cas, vous ne devez pas interrompre votre traitement antiépileptique de vous-même sans l'accord de votre médecin car il existe un risque de réapparition des crises pouvant avoir des conséquences néfastes pour vous et votre enfant.
2010	L'utilisation de ce médicament est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. La prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus, des troubles de la coagulation chez le nouveau-né, des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant. Avant d'interrompre votre contraception, prévenez votre médecin de votre désir de grossesse afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière de votre grossesse. De même, prévenez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte. Dans tous les cas, vous ne devez pas interrompre votre traitement antiépileptique de vous-même sans l'accord de votre médecin.
2011	Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou en âge de procréer, sauf indication contraire de votre médecin. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception

	<p>efficace pendant le traitement. La prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus, des troubles de la coagulation chez le nouveau-né, des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant. Avant d'interrompre votre contraception, prévenez votre médecin de votre désir de grossesse afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière de votre grossesse. De même, prévenez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte. Dans tous les cas, vous ne devez pas arrêter votre traitement de vous-même sans l'accord de votre médecin.</p>
2014	<p>L'exposition in utero au valproate de sodium entraîne un risque de malformation d'environ 11 %...un risque de troubles neurodéveloppementaux pouvant atteindre jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate.</p>
2015	<p>Les enfants exposés in utero au valproate présentent un risque élevé de troubles graves du développement (intellectuel et moteur) et du comportement (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de malformations (environ 10 % des cas). Si vous êtes une fille, une adolescente, une femme en âge de procréer ou une femme enceinte, votre médecin spécialiste ne pourra vous prescrire le valproate qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement. Si vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement sans en avoir parlé avec votre médecin et convenu d'un autre traitement si cela est possible. Votre médecin discutera de cela avec vous mais vous devez suivre les conseils donnés à la rubrique 2 de cette notice. Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin ne pourra vous prescrire le valproate qu'en cas d'échec des autres traitements. Le valproate est dangereux pour l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse.</p> <p>Le valproate expose à un risque s'il est pris pendant la grossesse. Plus la dose est élevée, plus les risques sont importants ; toutefois toutes les doses exposent à ce risque.</p> <p>Les enfants exposés in utero au valproate présentent des risques élevés de malformations graves et de troubles du développement (intellectuel et moteur) et du comportement. Les malformations rapportées incluent la spina bifida (malformation osseuse de la colonne vertébrale, dont un premier cas est publié en 198113), des malformations de la face, de la lèvre supérieure et du palais, du crâne, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux ainsi que des membres.</p> <p>Si vous prenez du valproate pendant la grossesse, vous avez un risque plus élevé que les autres femmes d'avoir un enfant atteint de malformations. Le valproate étant utilisé depuis de nombreuses années, il est établi que près de 10 % des enfants nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse présentent des malformations, contre 2 à 3 % des enfants dans la population générale.</p> <p>On estime que jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse présentent des troubles du développement dans leur petite enfance. Les enfants</p>

	<p>concernés marchent plus tardivement et/ou parlent plus tardivement, et/ou ont des capacités intellectuelles plus faibles que les autres enfants et/ou ont des difficultés de langage et/ou de mémoire. Les troubles du spectre autistique et l'autisme infantile sont plus souvent diagnostiqués chez les enfants exposés au valproate.</p> <p>Des données limitées à ce jour indiquent que les enfants sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).</p> <p>Les enfants nés de mères traitées par le valproate ont un risque important de présenter des malformations et des troubles graves du développement qui peuvent se révéler lourdement handicapants. Si vous prenez du valproate et pensez être enceinte, consultez immédiatement votre médecin. N'arrêtez pas votre traitement sans que votre médecin vous l'ait conseillé.</p> <p>Interrogez votre médecin spécialiste sur la prise d'acide folique. L'acide folique peut diminuer le risque général de spina bifida et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations associées à l'utilisation du valproate.</p>
2020	<p><u>Programme de prévention de la grossesse</u></p> <p>Le valproate est un tératogène puissant entraînant un risque élevé de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero au valproate (voir rubrique 4.6). Le valproate ne doit pas être utilisé chez les enfants de sexe féminin et les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements. Si aucun autre traitement n'est possible, se conformer au programme de prévention de la grossesse ci-après.</p> <p>DEPAKINE est contre-indiqué dans les cas suivants :</p> <p>Chez les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.3 et 4.6).</p> <p>Chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.3 et 4.6).</p> <p><u>Conditions du programme de prévention de la grossesse</u></p> <p>Le prescripteur doit s'assurer que :</p> <p>Les situations individuelles sont évaluées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement, de discuter des options thérapeutiques et de s'assurer qu'elle a compris les risques et les mesures nécessaires pour réduire ces risques ;</p> <p>Le risque de survenue de grossesse est évalué chez toutes les patientes de sexe féminin ;</p> <p>La patiente a bien compris et pris conscience des risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, y compris l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés in utero au valproate ;</p>

La patiente comprend la nécessité d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement et pendant le traitement, en tant que de besoin ;

La patiente a été conseillée en matière de contraception et est capable de se conformer à la nécessité d'utiliser une contraception efficace (pour plus de détails, voir la sous-rubrique « Contraception » de cet encadré), sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate ;

La patiente comprend la nécessité qu'un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie réévalue régulièrement (au moins chaque année) le traitement ;

La patiente comprend la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle envisage une grossesse afin d'en discuter en temps voulu et de recourir à des options thérapeutiques alternatives avant la conception, et ceci avant d'arrêter la contraception ;

La patiente comprend la nécessité de consulter en urgence son médecin en cas de grossesse ;

La patiente a reçu la brochure d'information patiente ;

La patiente a reconnu avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation du valproate (formulaire annuel d'accord de soins).

Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

Enfants de sexe féminin

Les prescripteurs doivent s'assurer que les parents/soignants des enfants de sexe féminin comprennent la nécessité de contacter le médecin spécialiste aussitôt que les premières menstruations surviennent chez l'enfant de sexe féminin qui utilise du valproate.

Le prescripteur doit s'assurer que les parents/soignants des enfants de sexe féminin ayant leurs premières menstruations, reçoivent une information complète sur les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, y compris l'ampleur de ces risques, pour les enfants exposés au valproate in utero.

Chez les patientes chez lesquelles les premières menstruations sont apparues, le médecin spécialiste prescripteur doit réévaluer annuellement la nécessité du traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Si le valproate est le seul traitement approprié, la nécessité d'utiliser une contraception efficace et toutes les autres conditions du programme de prévention de la grossesse doivent être discutées. Tous les efforts doivent être faits par le médecin

spécialiste pour passer à un traitement alternatif chez les enfants de sexe féminin, et cela avant la puberté ou l'âge adulte.

Test de grossesse

Une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement par valproate. Le traitement par valproate ne doit pas être instauré chez les femmes en âge de procréer sans l'obtention d'un test de grossesse négatif (test de grossesse plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL), confirmé par un professionnel de santé, afin d'éliminer toute possibilité d'utilisation involontaire du produit pendant la grossesse. Ce test de grossesse doit être répété à intervalles réguliers pendant le traitement.

Contraception

Les femmes en âge de procréer qui reçoivent du valproate doivent utiliser une contraception efficace, sans interruption et pendant toute la durée du traitement par valproate. Ces patientes doivent recevoir une information complète sur la prévention de la grossesse, ainsi que des conseils en matière de contraception si elles n'utilisent pas de contraception efficace. Au moins une méthode de contraception efficace (de préférence une méthode dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisateur, telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode barrière, doivent être utilisées. Lors du choix de la méthode de contraception, les situations individuelles doivent être examinées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement et son observance des mesures choisies. L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en cas d'aménorrhée.

Médicaments contenant des œstrogènes

Une utilisation concomitante avec des médicaments contenant des œstrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes, peut potentiellement entraîner une diminution de l'efficacité du valproate (voir rubrique 4.5). Les médecins prescripteurs doivent surveiller la réponse clinique (contrôle de l'épilepsie) à l'initiation ou à l'arrêt des médicaments contenant des œstrogènes. A l'inverse, le valproate ne réduit pas l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

Évaluation annuelle du traitement par un médecin spécialiste

Le médecin spécialiste doit réévaluer, au moins chaque année, le traitement par valproate afin de vérifier s'il constitue toujours le traitement le plus approprié pour la patiente. Le médecin spécialiste doit discuter du formulaire annuel d'accord de soins au moment de l'instauration du traitement et lors de chaque évaluation annuelle et doit s'assurer que la patiente a compris son contenu. Le formulaire d'accord de soins doit être dûment complété et signé par le prescripteur et la patiente (ou son représentant légal).

Planification de grossesse

Chez les femmes envisageant une grossesse, un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Tous les efforts doivent être faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et cela, avant que la contraception ne soit arrêtée (voir rubrique 4.6). Si un changement de traitement est impossible, la patiente devra recevoir des conseils supplémentaires au regard des risques que le valproate présente pour l'enfant à naître, afin de l'aider à prendre une décision éclairée concernant son projet familial.

En cas de grossesse

En cas de grossesse chez une femme utilisant du valproate, celle-ci doit être immédiatement orientée vers un médecin spécialiste afin de réévaluer le traitement par valproate et d'envisager des options alternatives. Les patientes dont la grossesse a été exposée au valproate ainsi que leurs partenaires doivent être orientés vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil (voir rubrique 4.6).

Le pharmacien doit s'assurer que

La carte patiente est donnée lors de chaque dispensation de valproate et que les patientes comprennent son contenu ;

Les patientes sont informées de ne pas arrêter d'elles-mêmes le traitement par valproate et de contacter immédiatement un médecin spécialiste si elles envisagent ou suspectent une grossesse.

Documents d'information

Afin d'aider les professionnels de santé et les patientes à éviter toute exposition fœtale au valproate, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché leur fournit des documents d'information visant à renforcer les mises en garde relatives à la tératogénicité (malformations congénitales) et foetotoxicité (troubles neuro-développementaux) du valproate et de délivrer des recommandations aux femmes en âge de procréer concernant l'utilisation de valproate, ainsi que des détails sur le programme de prévention de la grossesse. Une carte patiente et une brochure d'information patiente doivent être fournies à toutes les patientes qui utilisent du valproate.

Un formulaire annuel d'accord de soins doit être utilisé et dûment complété et signé au moment de l'instauration du traitement et lors de chaque réévaluation annuelle du traitement par valproate par le médecin spécialiste et la patiente (ou son représentant légal).

Tableau 1 : Evolution des RCP de la Dépakine® de 1986 à 2020

À la suite de sa création, l'association n'a cessé de mener des actions de façon à **alerter** sur les **risques tératogènes** de la Dépakine® :

En **2013**, l'APESAC sollicite l'ANSM de façon à faire **modifier les annexes de l'AMM** (notice et RCP) ainsi que les conditions de prescription de la Dépakine®.

En **2014**, l'EMA procède à une **réévaluation, à l'échelle européenne, des conditions de prescription du valproate de sodium.**

En **2015**, Les **recommandations européennes** relatives aux **nouvelles conditions de prescription** de la Dépakine® entrent en vigueur. Ainsi, les praticiens ne doivent plus prescrire de valproate de sodium aux **femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes**. Dorénavant, la **prescription** du valproate est **réservée** aux **médecins spécialistes** et une **feuille d'accord de soin**, informant des dangers pour le fœtus doit obligatoirement être signée par les patientes. (25)

En **2016**, l'APESAC, en collaboration avec le Ministère de la santé, fait rédiger le **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS).**

En **2017**, l'apposition du **pictogramme « danger »** pour la femme enceinte sur les boîtes d'antiépileptiques et des autres médicaments tératogènes est imposée par décret.

En **2018**, le **pictogramme** apposé sur les boîtes de médicaments tératogènes contient maintenant le terme « **interdit** » chez la femme enceinte.



Figure 1 : Pictogramme « grossesse » (26)

En **2018**, l'ANSM publie un **rapport** sur le risque de **troubles neurodéveloppementaux précoces** associé à l'exposition **in utero** à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie en France.

La Dépakine® fait désormais partie de la **liste des médicaments sous surveillance renforcée**.

4.3 Les conséquences législatives et réglementaires (27)

Au sens de l'**article 1245-3 du code civil**, l'existence des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments ne rend pas les produits de santé défectueux. En effet, selon cet article, un produit est considéré comme étant **défectueux** lorsqu'il n'offre pas la **sécurité** à laquelle on peut légitimement s'attendre. Il s'agit en effet d'une appréciation de la sécurité en fonction de ce qui est légitimement attendu. Cette attente repose notamment sur les **annexes de l'AMM**.

La **notice** est donc devenue un élément capital dans la caractérisation de la défektivité des médicaments. En effet, un effet indésirable attendu n'est pas considéré comme constitutif d'un défaut intrinsèque du médicament, mais, si celui-ci n'a pas été mentionné dans la notice, ce défaut d'information manifeste un défaut extrinsèque du médicament.

L'affaire de la Dépakine® a donné lieu à un **arrêt de la Cour de cassation le 27 novembre 2019** (Civ. 1^{re}, 27 nov. 2019, n° 18-16.537, D. 2019. 2297). Il a alors été reproché aux juges de ne pas avoir répondu aux conclusions du laboratoire Sanofi qui invoquait les dispositions de l'**article 1245-10, 5° du code civil**, en argumentant sur le fait que la **notice** de la Dépakine® était **conforme** à la réglementation édictée par l'autorité compétente.

Dans le cadre de l'affaire de la Dépakine®, le **22 mai 2011**, un **collège d'experts** a émis un **rapport** confirmant les **effets tératogènes de la Dépakine®** et attribue la cause des troubles de l'enfant au médicament.

A la suite de la constatation que de nombreux **effets tératogènes** du valproate de sodium avaient été **régulièrement cités** dans la littérature médicale entre les années **1986 et 1995**, l'arrêt d'appel a relevé le fait que la **notice de la Dépakine®** indiquait seulement « En cas de grossesse ou de désir de grossesse, prévenez votre médecin. En effet, votre traitement devra éventuellement être adapté et une surveillance particulière devra être mise en route. Au moment de la naissance, une surveillance attentive du nouveau-né sera nécessaire. Prévenez votre médecin de la prise de ce médicament si vous souhaitez allaiter », **sans mentionner**

d'informations relatives à l'existence d'un risque tératogène d'une particulière gravité.

La cour d'appel d'Orléans avait par conséquent considéré que le médicament était **défectueux**.

Le **moyen du pourvoi du laboratoire Sanofi** soulevant le fait que les effets tératogènes de la Dépakine® étaient **indiqués** dans le RCP et la notice fut **rejeté**.

Au cours du procès, le laboratoire pharmaceutique Sanofi invoquait les dispositions de **l'article 1245-10 du code civil** prévoyant que la **responsabilité incombe au producteur**, à moins que celui-ci ne prouve « que **l'état des connaissances scientifiques et techniques**, au moment où il a mis le produit en circulation, n'a pas permis de déceler l'existence du défaut » ou « que le défaut est dû à la **conformité** du produit avec des règles impératives d'ordre **législatif ou réglementaire** ».

Face à ces dispositions, la cour d'appel d'Orléans avait estimé qu'aux vues de la littérature scientifique précédant la mise sur le marché du produit, le laboratoire Sanofi **ne mettait pas en évidence** le fait que l'état **des connaissances scientifiques et médicales ne permettait pas d'appréhender le risque tératogène et de partager l'information** de manière adéquate.

A contrario, il semblait que la cour d'appel ne répondait pas aux conclusions du laboratoire Sanofi fondées sur **l'article 1245-10, 5° du code civil** et qui s'établissaient sur le fait que la **notice** avait été **contrôlée** par les autorités de santé. Selon l'article 455 du code de procédure civile, l'arrêt d'appel est donc sanctionné.

L'affaire de la Dépakine® a été renvoyée vers la cour d'appel de Paris qui devra trancher sur la question suivante : **Les annexes de l'AMM de la Dépakine®, et notamment la notice, étaient-elles conformes à la réglementation encadrée par l'ANSM ?** En cas de réponse affirmative à cette question, la cour d'appel de Paris devra trancher à cette seconde question : **Les règles édictées par l'ANSM étaient-elles impératives ?**

Par conséquent, dans l'hypothèse où la cour d'appel de Paris considérerait la **notice** de la Dépakine® comme étant **conforme** à la réglementation impérative de **l'ANSM et exonérerait le laboratoire pharmaceutique Sanofi de sa responsabilité**, il pourrait se poser la question d'une action des plaignants contre l'ANSM ou de l'ONIAM après indemnisation.

Le **3 février 2020** le laboratoire pharmaceutique Sanofi est mis en examen pour les chefs **d'accusation tromperie aggravée et blessures involontaires**.

Le **2 juillet 2020**, la justice a reconnu la **responsabilité de l'État**. Le tribunal a également estimé que la responsabilité était **partagée** par le **Laboratoire pharmaceutique Sanofi** et des **médecins prescripteurs** de la **Dépakine®**.

L'État a été condamné par le tribunal administratif de Montreuil à **indemniser** trois familles dont les enfants sont considérablement atteints après avoir été **exposés in utero à la Dépakine®**. En effet, la justice estime que **l'État a engagé sa responsabilité** et a **manqué à sa mission de contrôle en ne prenant pas les mesures adaptées**.

Un communiqué de l'APESAC mentionne que le tribunal a conclu à la **responsabilité de l'État à hauteur de 20 % à 40 % en fonction de la date de naissance des enfants atteints**. (28)

Le **3 Août 2020**, le laboratoire Sanofi annonce sa mise en examen pour « **homicides involontaires** ».

4.4 Dépakine® : Etat de la situation

L'ANSM et la CNAMTS publient les résultats d'une *étude épidémiologique* inscrite dans le cadre des actions établies afin de réduire les risques liés à l'exposition à l'acide valproïque durant la grossesse. Cette étude a débuté en **2015** et a été réalisée à partir des données du **SNIIRAM**. Elle a montré que plus de **14 000 femmes ont consommé du valproate de sodium au cours de leur grossesse entre les années 2007 et 2014**. (29) Parmi ces femmes, **4 300** ont subi une **interruption volontaire de grossesse**, et sur les **8 816 accouchements** documentés, **115** enfants sont **mort-nés**. Au total **8 701 nouveau-nés** ont été **exposés à l'acide valproïque in utero** au cours de cette période. Par la suite, le nombre d'exposition au médicament au cours de la grossesse par an a **diminué de 42,4 % de 2007 à 2014**. Entre les années **2010 et 2014**, **66 femmes enceintes** des suites d'une **procréation médicalement assistée** se sont vues prescrire du **valproate de sodium entre 60 jours avant le début de la grossesse et 15 jours après**. Sur ces **66 grossesses**, **53 bébés sont nés vivants**.

Une autre étude menée par l'ANSM et la CNAMTS, rendue publique en **2017**, comparant les risques de malformations chez les enfants exposés au valproate de sodium in utero versus les enfants non exposés, a révélé une **multiplication par 4 du risque de malformation chez les enfants exposés in utero** lorsque leur mère était traitée pour **épilepsie** et par **2** chez les enfants exposés in utero lorsque leur mère était traitée pour **bipolarité**. (30) Il est estimé que le nombre

total d'enfants exposés in utero à l'acide valproïque souffrants d'au moins une malformation congénitale majeure sur la période s'étendant de **1967** (année de commercialisation de l'acide valproïque) à **2016** se situe **entre 2 150 et 4 100**.

Une autre étude, menée par les mêmes auteurs, a comparé les risques d'apparition de troubles du développement et les prises en charge par des professionnels tels que des orthophonistes, orthoptistes et psychiatres chez les enfants âgés de moins de 6 ans exposés in utero au valproate de sodium et chez les enfants non exposés, et **confirme l'augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés**.

Le 22 juin 2015, l'IGAS a été saisie par la ministre des affaires sociales et de la santé d'une **mission d'enquête** sur les spécialités pharmaceutiques à base de valproate de sodium (Dépakine®®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques).

Bien que le risque tératogène ait été suspecté puis établi depuis les années **1980**, l'intérêt de la spécialité dans le traitement de l'épilepsie a parfois justifié la poursuite de son utilisation lors de grossesses.

Au niveau européen, une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces produits chez les femmes en âge de procréer a été effectuée. A la suite de cette réévaluation, l'ANSM a transmis de **nouvelles règles de prescription** de ces médicaments aux médecins le **26 mai 2015**. Le rapport de l'IGAS a pour objectif la reconstitution de la chronologie des évènements et des choix concernant ces médicaments afin d'analyser les modalités de prise de décision permettant une réévaluation de la **balance bénéfice/risque** de la prescription du valproate de sodium pendant une grossesse, en tenant compte :

- De l'évolution des connaissances scientifiques
- Des décisions prises dans différents pays, notamment européens
- Des conditions d'utilisation des spécialités contenant ce principe actif

Ce rapport s'intéresse plus particulièrement à la question de **l'information** délivrée aux patientes et aux médecins prescripteurs.

Dans son rapport, l'IGAS montre que **trois types d'effets indésirables** chez les enfants exposés in utero ont été progressivement identifiés via la littérature scientifique :(31)

- Des malformations congénitales, identifiées à partir de l'année 1982
- Des troubles neurodéveloppementaux, avec des premières publications datant de l'année 2000, de fortes suspicions à compter de 2004 et des certitudes à partir de 2011.
- Des troubles autistiques, mis en évidence avec certitude à compter de 2013.

L'IGAS met en évidence ce qu'elle qualifie d'une certaine **inertie**, de la part des **autorités de santé et du laboratoire**, en ce qui concerne **l'information** des médecins prescripteurs et des patientes. En effet, la notion de **retard de développement** n'est apparue dans le **RCP** qu'au cours de l'année **2006**, bien que le laboratoire l'ait suggéré dès l'année **2003**. La notion de **risques dans la notice** est apparue encore plus tardivement, et date de l'année **2010**. De plus, les **annexes de l'AMM** des médicaments génériques n'ont été **actualisées** qu'en **juin 2015**, date d'application des décisions de l'EMA par l'ANSM. Par ailleurs, le rapport met en exergue **l'absence d'information** sur la prise en compte des **signaux de pharmacovigilance**. En effet, une période d'**incertitude** existe entre la formulation d'une hypothèse et la preuve scientifique formelle d'un effet indésirable. Les documents d'information officiels ne donnent pas d'explications, comme le requiert l'application du principe de précaution.

Le Directeur Général de l'ANSM a déclaré que la **pharmacovigilance se positionnait en priorité** et a alors déployé les moyens disponibles en conséquence. L'organisation de cette dernière doit être améliorée de façon à corriger les défauts et les faiblesses repérés par l'IGAS.

5. Levothyrox®

5.1 Le développement du Levothyrox® (32)

Le Levothyrox® est un médicament contenant de la **lévothyroxine sodique (L-T4)**, une hormone appartenant à la famille des **hormones thyroïdiennes**.

Il est principalement utilisé en tant que **traitement substitutif**, en remplacement de la thyroxine naturelle lorsque celle-ci n'est plus suffisamment sécrétée par la glande thyroïde. Cette insuffisance de sécrétion est appelée **hypothyroïdie** et peut être causée par la thyroïde elle-même ou par l'insuffisance de fonctionnalité d'une autre glande qui commande la sécrétion thyroïdienne, telle qu'une maladie ou une ablation de l'hypophyse. Le Levothyrox® peut également être utilisé lorsque l'on cherche à freiner l'excitation de l'hypophyse sur la thyroïde, notamment dans le traitement de certains goitres.

La lévothyroxine est une hormone thyroïdienne de synthèse à **marge thérapeutique étroite**, par conséquent, l'équilibre thyroïdien des patients traités par ce médicament est sensible aux variations de dose, même faibles.

La lévothyroxine est la dénomination commune internationale attribuée par l'OMS, et correspond à la dénomination pharmaceutique de l'hormone thyroïdienne naturelle appelée l-thyroxine par les biologistes, pour signifier que la molécule active est un acide aminé de forme Lévogyre.

Le Levothyrox® a obtenu l'AMM en 1982. Son brevet est détenu par les laboratoires pharmaceutiques **Merck** et a une durée de validité de 20 ans, donnant l'exclusivité de production de Levothyrox® au laboratoire Merck.

5.2 La chronologie de l'affaire du Levothyrox® (33)

Différentes autorités de santé ont demandé aux laboratoires fabricants de médicaments contenant de la lévothyroxine sodique de **resserrer les spécifications de teneur en substance active**. A la suite d'une **étude de pharmacovigilance conduite en 2010** sur les médicaments contenant de la lévothyroxine en France, **l'ANSM a formalisé la demande, en février 2012**, adressée aux fabricants de spécialités à base de lévothyroxine sodique, dont le laboratoire Merck. Pour répondre à cette demande, Merck a développé la **nouvelle formule du Levothyrox®** afin de garantir une teneur en substance active plus constante entre les lots et durablement, au cours de la durée de conservation du médicament.

Ces fluctuations de teneur en substance active étaient liées à la présence d'un excipient à effet notoire ; le lactose ; entrant dans la composition des comprimés. La substance active de la nouvelle formule, la lévothyroxine sodique, est identique à celle de l'ancienne formule. Le changement réside uniquement dans la composition en excipients du médicament :

- le mannitol remplace le lactose monohydraté qui a été supprimé car il s'agissait d'un excipient responsable de la dégradation progressive de la substance active au cours du temps.
- l'acide citrique anhydre a été ajouté.

En septembre 2016, l'ANSM a réalisé une étude de bioéquivalence entre l'ancienne formule et la nouvelle formule. Cette étude permit d'établir la **bioéquivalence entre les deux formules**.

En effet, les deux principes actifs, administrés à la même concentration étaient à l'origine des mêmes effets.

En Mars 2017, l'ANSM a demandé au laboratoire Merck de procéder au **changement de formule** de son médicament, notamment en remplaçant le lactose par du mannitol, dépourvu d'effet notoire à la dose où il est présent dans les comprimés.

L'objectif recherché par ce changement de formule était de **garantir une meilleure stabilité dans le temps de la lévothyroxine sodique**. En effet, il s'agit là d'un élément d'une haute importance, puisqu'une très faible variation de dose de l'hormone peut impacter significativement l'équilibre thyroïdien du patient.

A la suite de ce changement de formule, **des patients ont commencé à se plaindre d'effets indésirables** tels que des intenses fatigues, des crampes musculaires, des vertiges, des maux de tête, des pertes de cheveux...

Une **pétition** rassemblant plus de **300 000 signatures** est alors lancée le **24 juin 2017**, réclamant un **retour à l'ancienne formule**.

En août 2017, un **numéro vert** est ouvert par l'ANSM afin de répondre aux nombreuses questions des patients.

La ministre de la santé, Madame Agnès Buzyn, évoque alors un **problème d'information** et fait état de **9 000 cas d'effets indésirables signalés**. Le **11 septembre 2017**, elle déclare qu'il n'y a pas de fraude, de complot, ni même d'erreur, mais uniquement un problème d'information des patients qui ont été surpris par un changement de formule et qui chez certains patients causait des effets indésirables. En effet, **l'information** relative au changement de formule du Levothyrox® a été **transmise**, selon le Directeur Général de l'ANSM, via des **courriers envoyés aux professionnels de santé**. Cependant, il existe aujourd'hui de nombreux outils de communication, il est par conséquent possible de **se demander si l'information uniquement transmise par courrier n'aurait pas pu être communiquée d'avantage, notamment via les outils digitaux**.

Madame Agnès Buzin explique également que l'origine de ces effets indésirables peut être liée aux difficultés à **redoser** correctement le Levothyrox® mais que ceux-ci tendent à disparaître lorsque le patient atteint **l'équilibre avec son dosage**.

Face à ce début de crise sanitaire, la ministre de la santé annonce, en **septembre 2017**, le **retour temporaire de l'ancienne formule du Levothyrox®** ainsi que la mise à disposition de **différentes alternatives thérapeutiques**.

Le **15 septembre 2017**, le dossier est saisi par la **justice**. Une enquête est alors confiée au pôle de santé publique du tribunal de grande instance de Marseille.

Le **11 octobre 2017**, l'ANSM fait paraître le **premier rapport de pharmacovigilance**. (34) Le rapport fait état de 14 600 déclarations d'effets indésirables recensées depuis le changement de formule. La liste des effets indésirables déclarés est longue et impressionnante, mais aucun effet nouveau n'est observé : le profil clinique des effets indésirables rapportés avec la nouvelle formule du Levothyrox® est **semblable** à celui de l'ancienne formule. Il est ensuite noté que les éventuels déséquilibres induit par le passage de l'ancienne à la nouvelle formule nécessitent une adaptation du dosage permettant un rétablissement de la TSH dans les normes. Par ailleurs, le rapport de l'enquête évoque la présence de **signes cliniques chez des patients dont la TSH se situe dans les normes**. Se pose alors l'hypothèse que les **effets indésirables pourraient être expliqués par d'autres facteurs qu'une dysthyroïdie et nécessite d'avantage d'investigations**.

Devant les 44% de patients ayant des effets indésirables mais une TSH dans les normes, certains spécialistes ont évoqué un **effet nocebo**, qui correspond à l'alter-égo néfaste de l'effet placebo. Ce terme provient du latin « *je nuirai* », et est de nature psychologique. L'effet nocébo est donc le fruit de la conviction qu'une substance ou qu'une pratique médicale peut être nuisible.

Depuis le **2 octobre 2017**, l'ancienne formule du Levothyrox® est de retour dans les pharmacies sous le nom **d'Euthyrox®**. Le nombre de boîtes est limité et les conditions de délivrance sont strictement encadrés.

Le **31 octobre 2017**, un membre de l'assemblée nationale déclare que la crise du Levothyrox® correspond à une **crise médiatique** et non à une crise sanitaire, et que celle-ci est incomparable avec celle du Mediator®. Il annonce également que toutes les études de bioéquivalences ont été réalisées rigoureusement et que la réelle source du problème réside dans le **manque d'information et de communication** au sujet du changement de formule du médicament.

Le **30 janvier 2018**, le **second rapport de pharmacovigilance** est rendu public. (35) Il évoque un nombre de signalements d'effets indésirables en augmentation. Malgré ce nombre élevé de

déclarations, cette proportion est considérée comme étant sous-évaluée en raison de la **complexité du système de déclarations**, de la **mauvaise ou de la non-information des patients relative à l'existence de ce dispositif** ainsi que de la **sous-notification** des professionnels de santé. Cependant, la sous-notification des cas de pharmacovigilance souvent évoquées dans ce type d'enquête comme une limite à l'interprétation des données revêt une importance moindre dans l'affaire du Levothyrox® en partie grâce à la mise à disposition d'un **dispositif de déclaration facilité par l'intermédiaire du portail de signalement du ministère**.

Le rapport fait également état des cas de « **doublons** », c'est-à-dire des cas déclarés auprès des CRPV et du laboratoire Merck.

En parallèle de l'évocation de l'augmentation du nombre de cas, ce second rapport rappelle une fois encore le nombre de malades victimes d'effets indésirables malgré une **TSH dans les normes**. En effet, sur les 1745 cas retenus, ils étaient seulement 394 en hypothyroïdie et 179 en hyperthyroïdie versus 1172 avec une TSH normale.

Enfin, comme le rapport précédent, cette seconde enquête de pharmacovigilance propose une discussion des données au sein d'un **groupe de travail** intégrant des sociétés savantes ainsi qu'une mise en regard de ces données avec celles des diverses études réalisées par le pôle Epidémiologie des produits de santé de l'ANSM.

5.3 Les conséquences législatives et réglementaires (33)

L'affaire du Levothyrox® compte **trois procédures importantes** au regard de leur ampleur ainsi que des décisions qui en découlent.

La **première procédure** s'est déroulée auprès du TGI de Toulouse en **novembre 2017**. Un collectif des victimes du nouveau Levothyrox® demandait dans un référé une **mise à disposition de l'ancienne formule**, ce à quoi le TGI de Toulouse a donné une **décision favorable** aux patients.

Un an plus tard, ce même tribunal a ordonné la réalisation d'expertises médicales.

La **seconde procédure** s'est déroulée à Marseille, en **mars 2018**, avec l'ouverture d'une **information judiciaire contre X**. L'instruction a été placée sous l'autorité d'un juge du pôle de santé publique du TGI. Cette procédure fait suite à une enquête préliminaire ouverte

quelques mois plus tôt pour **atteintes involontaires à l'intégrité physique, tromperie et mise en danger de la vie d'autrui**. Quelques mois plus tard, cette instruction judiciaire a été élargie au chef d'accusation **homicide involontaire**.

Actuellement, le lien entre les patients décédés et la prise du produit n'a jamais été mis en évidence.

Enfin, une **troisième procédure** menée auprès du TGI de Lyon a commencé en **octobre 2017** par 108 premières assignations dans le but d'obtenir **10 000 euros du laboratoire Merck pour préjudice d'angoisse et défaut d'information**. Cette procédure s'est amplifiée jusqu'à atteindre un nombre de 4000 dossiers. Au cours du mois de **mars 2019**, le TGI de Lyon a **débouté** les 4 113 patients de l'action collective menée pour le motif défaut d'information. Le jugement rendu annonce que l'entreprise avait agi en **conformité avec la réglementation** et retient que la **qualité** et la **valeur thérapeutique** de la nouvelle formule du Levothyrox® étaient certaines et que les informations contenues dans sa notice étaient suffisamment **pertinentes et précises**.

Après avoir été déboutés par le tribunal d'instance de Lyon, les plaignants ont fait **appel** de la décision de justice. Le **7 janvier 2020**, le procès en appel contre le laboratoire Merck s'est ouvert. Les plaignants accusent à nouveau le laboratoire de **défaut d'information** lors de la mise en place de la nouvelle formule du Levothyrox® et réclament, chacun, comme en première instance, 10 000 € en **réparation de leur préjudice moral**.

La **Cour d'appel de Lyon** a reconnu le **25 juin 2020** que le laboratoire Merck avait commis « **une faute** », en procédant au **changement de formule** du Levothyrox en 2017 et en n'ayant **pas informé** les patients de ce changement. Le laboratoire a, été condamné à verser 1000 euros à chaque plaignant, au titre de « **préjudice moral** ». L'avocat des plaignants, Maître Christophe Leguevaques a indiqué « *La Cour considère qu'il y a eu un préjudice moral subi par toutes les parties* ». (36)

Le troisième et dernier rapport de pharmacovigilance du 4 juillet 2018 fut publié et est consultable sur le site de l'ANSM. Encore une fois, les auteurs du rapport évoquent leur impossibilité à expliquer le nombre si élevé de signalements d'effets indésirables et concluent que les résultats de ce nouveau rapport démontrent que les données de pharmacovigilance, de

nature déclarative par définition, ne suffisent plus à la formulation d'hypothèses relatives à ce dossier.

5.4 Levothyrox® : Etat de la situation (33)

La cause de l'affaire du Levothyrox® demeure un **mystère scientifique**, qui sera peut-être éclaircie avec le temps. Cette crise sonne comme une **répétition de traits observés dans d'autres crises**, avec l'alarme lancée par des **patients** en premier lieu. Ensuite, l'alerte a été suivie par une **médiatisation** très forte et s'est incarnée dans la figure de ce que l'on appelle des **lanceurs d'alerte**. A l'image des autres affaires, la **judiciarisation** s'est très rapidement mise en place.

Afin de pallier les crises sanitaires, les rôles importants des politiques et de l'administration ont conduit à la mise en place de **lois et de règlements**. Quoiqu'il advienne, l'affaire du Levothyrox® marque également un tournant. En effet, il y a eu, initialement, l'ampleur du nombre de patients mis en danger. Ce nombre s'élève à 3 millions, soit presque un français sur vingt. Certes, la gravité des effets indésirables est moindre comparé à d'autres scandales sanitaires, mais le nombre de malades concernés par les problèmes liés au changement de formule du médicament est très élevé.

L'affaire du Levothyrox® se distingue également des autres affaires par le fait qu'il s'agisse de **la première crise sanitaire dont les réseaux sociaux ont été vecteurs**. Ensuite, les **médias** traditionnels ont relayé l'information et ont imposé cette affaire à l'agenda des politiques, soulignant ainsi leur importance en tant que trait d'union entre dirigeants et citoyens. Cet enchaînement a mis en lumière une certaine **carence de la veille numérique** des autorités de santé, qui ont su y remédier en développant de **nouveaux outils et de nouvelles mesures de suivi des réseaux sociaux**.

Au-delà du **défaut d'information** dont les autorités de santé ont reconnu leur responsabilité, l'affaire du Levothyrox® laisse aujourd'hui encore des questions en suspens : Pourquoi avoir demandé un changement de formule alors que les éléments connus aujourd'hui révèlent le fait que les **effets indésirables liés à l'ancienne formule semblaient être marginaux** ? Pourquoi ne pas s'être contenté de **réduire de trois à deux ans la durée de péremption** de l'ancienne formule afin de répondre au souci d'instabilité dans le temps repéré et comment expliquer le fait que la **nouvelle formule n'ait quant à elle qu'une durée de péremption de deux ans** ? Enfin, sur le versant médical, nous pouvons nous demander s'il existe des **interactions** jusqu'alors méconnues entre la substance active (la lévothyroxine) et les deux nouveaux

excipients (le mannitol et l'acide citrique) susceptibles d'expliquer les effets indésirables liés à la nouvelle formule.

En ce qui concerne l'aspect **financier**, l'ANSM se trouve au centre d'une contradiction, à la fois pierre angulaire de la sécurité sanitaire mais aussi victime des **contraintes budgétaires**, notamment depuis que cette dernière est **financée par l'Etat**. En effet, bien que le financement actuel de cette instance par l'Etat permette notamment de **limiter les risques de conflits d'intérêts**, les **moindres fonds** alloués à l'ANSM signifient de façon assez concrète qu'il y a **moins de moyens** pour réaliser les contrôles des laboratoires, l'inspection des sites de production, l'évaluation et la surveillance des produits de santé ainsi que l'information des professionnels de santé et des patients.

Les **conséquences** des scandales sanitaires se traduisent donc à différents niveaux : tout d'abord par les **divers drames** vécus par les patients, puis à plus long terme avec les **procès**, ayant lieu parfois de **nombreuses années après le scandale**, et enfin avec les **évolutions législatives et réglementaires** engendrées par ces crises.

Ces différents **scandales sanitaires** ont conduit à une **remise en cause du lien de confiance** à la base de la relation entre les patients, les professionnels de santé, les laboratoires pharmaceutiques et les autorités de santé. Au cœur de ces **conflits**, le médicament, bien souvent considéré comme un **produit de consommation courante**. Cependant, le médicament n'est pas un produit de consommation anodin. Aucun médicament n'est **sans risque** et tous sont susceptibles d'être à l'origine **d'effets indésirables** en fonction de la sensibilité des patients. C'est pourquoi le médicament est soumis à un **cadre réglementaire** très stricte, dont nous allons étudier la mise en place dans la partie suivante.

PARTIE II : La politique du médicament

L'article L.5111-1 du CSP définit le **médicament** comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* » (37)

Au **début du XIX^{ème}** siècle, l'essentiel des traitements disponibles se résumait à des **préparations magistrales et officinales**, dispensées par les pharmaciens aux patients. **Aujourd'hui**, d'après l'article L5121-1 du CSP, le premier type de préparation se définit comme « *tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible.* » et le second comme *tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie.* » (38)

A l'époque, le médicament correspondait uniquement à une préparation magistrale ou officinale, **destinée à un ou quelques patients précisément définis**. Désormais, un même médicament est destiné à des **milliards de patients au polymorphisme différent, avec des habitudes de vies parfois opposées**.

Un produit entrant dans la catégorie « médicament » est alors immédiatement encadré par une **réglementation stricte** qui s'applique à **trois niveaux** : (39)

- **Son AMM** : En France, cette dernière est délivrée par l'ANSM qui évalue le rapport bénéfice/risque du produit. Au niveau européen, l'AMM est délivrée par l'EMA. Après la mise sur le marché, l'ANSM possède aussi une importante mission de pharmacovigilance qui a été renforcée au fil des crises et scandales sanitaires successifs. (L'AFSSAPS a été créée à la suite de l'affaire du sang contaminé en 1993 et transformée en 2012 en l'ANSM à la suite du scandale du Mediator® de 2009).
- **Son circuit de distribution** : en France, celui-ci est exclusivement constitué d'officines de pharmacie (qui s'approvisionnent auprès de grossistes-répartiteurs) et de pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé (qui s'approvisionnent auprès des fabricants directement).

- **Son prix** : un médicament possède également un aspect économique, régulé différemment selon les pays. En France, c'est le **CEPS** qui fixe le prix des médicaments remboursables aux assurés sociaux à la suite d'une négociation avec l'entreprise pharmaceutique. **Le prix trouve son équilibre entre besoins sanitaires et contraintes de financement.** L'exploitation commerciale du médicament est protégée par un brevet.

Ces différentes notions s'articulant autour du médicament nécessitent une **surveillance** et une **réglementation** approfondie de ce dernier.

I. Mise en place d'une réglementation du médicament (40)

Les médicaments sont rendus de plus en plus disponibles et accessibles. Leur consommation ne va donc cesser d'augmenter. Ainsi, à partir de **l'année 1945** une **politique de régulation du médicament** se met en place, afin d'encadrer ce produit non anodin. En effet, le **5 mai 1945**, l'ordonnance relative à **l'institution d'un Ordre national des pharmaciens** est publiée au **Journal Officiel du 6 mai 1945**. Par la suite, afin d'organiser d'avantage cette politique du médicament et d'en légiférer les règles, le **Code de la Pharmacie** naît par décret du **6 novembre 1951** et est publié au Journal Officiel du **20 novembre** de la même année.

Quelques temps avant que ne soit établie la responsabilité du Thalidomide® dans la malformation de nombreux nouveau-nés, la réforme du visa en France intervient le **4 février 1959**, avec la fondation de la **Commission d'AMM**. Six ans plus tard, la **directive 65/65/C2** est adoptée et marque le début d'une **harmonisation communautaire** dans le domaine des médicaments. Cette réforme de l'année **1959** s'inscrit dans un contexte favorable au renforcement des contrôles.

Plusieurs **mesures de précautions** sont ensuite officialisées : un rapport d'expertise pharmacologique et toxicologique suggère la mise en place obligatoire d'une **date de péremption** sur le conditionnement.

Les dispositions de l'ordonnance de l'année **1959** sont en partie reprises par l'ordonnance du **23 septembre 1967** relative à l'AMM. Cette ordonnance est adoptée pour placer la réglementation pharmaceutique française en conformité avec la **directive européenne** de l'année **1965**. **L'AMM réunit alors le visa et l'autorisation de débit.** (41)

De façon à faciliter l'élaboration des dossiers d'AMM, tout en prenant en compte les pratiques des industriels, les pouvoirs publics s'intéressent à la **normalisation des expertises**. En effet,

les protocoles des essais requis pour l'AMM sont régulièrement précisés via des arrêtés. Ces protocoles sont définis en fonction des **compétences scientifiques et techniques**.

Plus tardivement apparaît la notion de protection des personnes participant aux essais cliniques. Le **Code de Nuremberg**, en **1947**, autorise l'expérimentation humaine des médicaments, sous respect d'un certain nombre de conditions dont la première est le **consentement volontaire**. Depuis l'année **1988**, ces essais cliniques sont réglementés par la **loi Huriot-Sérusclat** qui a donné un cadre légal à des principes d'éthique.

Plusieurs accidents graves, et notamment le scandale sanitaire du **Thalidomide®**, révèlent brutalement à l'opinion publique l'existence des risques liés à l'utilisation des médicaments, et la nécessité de prendre en compte ces risques et de les mesurer dans les divers contrôles effectués. Ces accidents ont certainement favorisé, de la part des patients, l'exigence de la sécurité, au moment où s'accélère la généralisation de l'accès aux soins.

Au début des années **1970**, la création d'un service de **pharmacovigilance** est promue par les industriels français. Cette initiative est appuyée par le ministère de la Santé et permet la création du **Centre National de la Pharmacovigilance** en **1973**. Cette grande avancée est suivie en **1975** par la mise en place de la **Banque d'Information Automatisée sur le Médicament**. Ces deux créations ont permis d'importants progrès relatifs à la circulation de l'information sur les **médicaments commercialisés**. Cependant, seuls les **professionnels de santé** sont concernés par cette information. Cette initiative met en exergue le fait que les **industriels** sont de plus en plus **sensibles à l'existence des risques thérapeutiques** liés à l'utilisation des médicaments dont les effets indésirables ne sont pas tous connus au moment de leur mise sur le marché.

Les années **1980-1990** sont marquées par une **rupture**, provoquée par un ensemble de facteurs. Les événements les plus connus sont sans doute l'épidémie de SIDA, l'affaire du sang contaminé et les scandales sanitaires suivants.

En **janvier 1994**, l'**accord-cadre Etat-SNIP** définit pour une durée de **trois ans** la politique conventionnelle ayant trait aux médicaments et organise la **signature des conventions** entre les industries pharmaceutiques et l'Etat. Les laboratoires s'engagent à la diminution de leurs dépenses relatives à la promotion des médicaments et à **promouvoir leur bon usage**. Ils

s'engagent, par ailleurs, à **rendre accessible certaines données**. Concernant le **prix** d'un médicament fixé par **convention**, celui-ci pourra être revu plusieurs fois au cours de l'année, à la baisse ou à la hausse, en fonction du volume des ventes.

Toujours dans une démarche de renforcement de la sécurité sanitaire, il est annoncé dans le journal Le Monde, en **septembre 1994**, la mise en place de **mesures destinées à la lutte contre la corruption des médicaments, notamment concernant les AMM**. Ces mesures sont introduites dans le CSP. Au cours de la même année, des **recommandations de bonnes pratiques médicales** relatives aux pathologies sont instaurées. Elles portent le nom de **RMO** et sont mises en place afin d'éviter les prescriptions abusives. Par la suite, en **juillet 1998**, la **loi relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme** est promulguée et publiée au Journal Officiel. Cette loi engendre la **transformation de l'AFSSAPS**, qui est responsable de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé.

En **Juin 2001**, la ministre de l'Emploi et de la Solidarité, Elisabeth Guigou, présente un « **Plan médicaments** » dont les objectifs sont au nombre de **trois** : améliorer le bon usage des médicaments, développer les médicaments génériques et agir sur la régulation des dépenses de santé. L'année suivante, le Syndicat national de l'industrie pharmaceutique se transforme en « Les Entreprises du Médicaments », plus connu sous l'appellation **LEEM**. Il s'agit de l'organisation professionnelle des entreprises du médicament agissant en France. A la suite de la création du LEEM, en **août 2004**, la loi relative à **l'assurance maladie** est promulguée et publiée au Journal Officiel. Cette loi envisage la **création d'une Haute Autorité de Santé** ayant pour mission notamment l'évaluation de l'efficacité des médicaments.

En **février 2007**, la loi portant diverses dispositions d'adaptation au **droit communautaire** relatif au domaine des médicaments est promulguée et publiée au Journal Officiel. Cette loi vient transposer la directive européenne du **31 mars 2004** ayant modifiée une directive de **2001** instaurant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cette loi modifie notamment les AMM dans le sens du **renforcement de la sécurité sanitaire** et étend le champ des exonérations de responsabilité des professionnels de santé et des fabricants de médicaments au cas où le ministre de la santé accorde l'emploi de médicaments hors AMM de façon à pallier une menace sanitaire grave. Quelques années après la promulgation de cette loi, en **décembre 2010**, une directive venant réformer **l'organisation du système de pharmacovigilance dans l'Union Européenne** est publiée au Journal Officiel.

A la suite du scandale sanitaire du Mediator®, le ministre de la santé de l'époque avait déclaré le **23 juin 2011** dans le journal Le Monde : « *L'affaire du Mediator® montre que le problème est lié au système d'autorisation de mise sur le marché, qu'il faut faire évoluer, et qu'il y a nécessité de renforcer la pharmacovigilance et la réactivité devant les signaux d'alerte. Je veux provoquer un changement de culture.* » (42)

Ainsi, afin de remédier aux **anomalies**, aux **carences**, au **manque de moyens** et aux **conflits d'intérêts**, l'encadrement **réglementaire** de l'industrie pharmaceutique et de la **pharmacovigilance** a connu différentes **évolutions** et **modifications**, piloté par l'**ANSM** qui remplace désormais l'**AFSSAPS**.

II. La refonte de la politique du médicament

En France, les modalités de contrôle et de surveillance des médicaments traduisent une volonté de **protéger la santé publique**, celle-ci étant considérée comme un **bien d'intérêt général**. Toutefois, ces mesures ont été régulièrement **redéfinies**, ou **précisées**, influencées par de **nouvelles exigences**, parfois permises grâce aux **progrès techniques et scientifiques**, établies via un accord, plus ou moins parfait, entre les producteurs, les pouvoirs publics et les consommateurs. Les transformations connues par le contrôle des produits pharmaceutiques ne sont **pas linéaires**. En effet, un **acquis scientifique**, un **changement de contexte politique**, un **accident**, une **crise**, un **scandale sanitaire** peuvent influencer sur les modalités de la surveillance des produits conduite par les pouvoirs publics comme sur les pratiques d'encadrement par les industriels, sans que ces changements soient forcément simultanés ou liés. De ce fait, la réalisation d'un **objectif de sécurité optimale en matière de médicaments** résulte des **interactions entre les différents acteurs** concernés par l'ensemble du cycle de vie des médicaments, de leur production à leur utilisation. Il peut être alors intéressant de rechercher **en quoi l'évolution de ces interactions a pu agir sur les formes du contrôle et de surveillance** des médicaments et sur les finalités de ce contrôle. En outre, cette sécurité est l'un des principaux éléments de la définition légale du médicament.

A la suite du scandale sanitaire du Mediator®, le Président de la République de l'époque a annoncé une **refonte** de la politique du médicament. (40) En effet, ce dernier annonce vouloir **renforcer le système de pharmacovigilance** au travers de **procédures** se voulant plus **réactives** et plus **efficaces** et garantir d'avantage **l'indépendance** des relations entre les

différents acteurs du domaine du médicament en préconisant plus de **transparence et d'impartialité**. En **janvier 2011**, l'IGAS remet son **rapport** sur le Mediator® au ministre du Travail et de la Santé. Le rapport est organisé autour des **principaux temps de la vie du médicament ainsi qu'autour de l'analyse des principales responsabilités identifiées** par la mission. (43) Dans le prolongement de ce travail, les ministres avaient souhaité que l'IGAS remette un **deuxième rapport**, portant sur le **système de pharmacovigilance** ainsi que sur la gouvernance de la chaîne du médicament. La mission s'est appuyée sur une analyse de la littérature, sur de nombreuses auditions et sur plusieurs comparaisons internationales. Ce rapport souligne ainsi les **limites actuelles du système de pharmacovigilance, le caractère quasi inexistant d'une chaîne du médicament et propose des solutions pragmatiques afin d'améliorer le dispositif**. (44)

En **février 2011**, des assises sur le médicament sont lancées, avec pour objectif la **restauration de la confiance dans le système de sécurité sanitaire** des médicaments et des produits de santé. Six groupes de travail structurent ces assises : (45)

- Groupe 1 : Optimiser les conditions d'octroi de l'AMM.
- Groupe 2 : Accroître et renforcer le système de surveillance des médicaments.
- Groupe 3 : Encadrer les prescriptions hors AMM.
- Groupe 4 : Renforcer l'information sur les médicaments.
- Groupe 5 : Perfectionner la gouvernance et préciser les activités des divers organismes intervenant sur les médicaments.
- Groupe 6 : Renforcer le contrôle et l'évaluation des dispositifs médicaux.

En **mai 2011**, un **projet de loi de finances** est présenté en Conseil des ministres. Ce projet de loi propose un **système d'indemnisation des dommages subis par les patients** ayant été exposés au Mediator® et à ses génériques. Un mois plus tard, le rapport de synthèse des **assises du médicament** est remis au ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé. A cette même date, l'IGAS publie **deux rapports d'information sur le Mediator®** : l'un est déposé par la Commission des affaires sociales en conclusion des travaux de la mission sur le Mediator® et la pharmacovigilance, l'autre est réalisé au nom de la mission commune d'information sur : « Mediator® : évaluation et contrôle des médicaments ». Le ministre du Travail et de la Santé expose, à la même période, les **différents axes de la réforme de la politique du médicament**.

Afin d'améliorer et de renforcer d'avantage la sécurité sanitaire, la ministre de la Santé présente en Conseil des ministres, en **août 2011**, un **projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé**. Ce projet de loi présente **trois axes** principaux : la prévention des conflits d'intérêt, la mise en place de l'ANSM pour remplacer l'AFSSAPS et le renforcement de la pharmacovigilance.

Le **29 décembre 2011**, la **loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé** est promulguée et publiée au Journal Officiel le **30 décembre 2011**. Cette loi a pour objectif de **refonder** le système de sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé de façon à allier la sécurité des patients avec l'accès à l'innovation et au progrès thérapeutique. (46) Quelques mois après, le **29 avril 2012**, le décret relatif à la **création de l'ANSM** (47) est publié au Journal Officiel. (<https://www.journal-officiel.gouv.fr/jo/>)

A la fin de l'année **2012**, à la suite des premières mesures mises en place afin de lutter contre la contrefaçon des médicaments, l'ordonnance relative au **renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement** des médicaments, à l'encadrement de la vente des médicaments sur **internet** et à la lutte contre la **contrefaçon** et la falsification des médicaments est signée et publiée au Journal Officiel. (48)

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la sécurité sanitaire résultant d'interactions entre les différents acteurs du domaine du médicament, en **avril 2013**, la loi relative à **l'indépendance des experts** en matière de santé et d'environnement et à la protection des lanceurs d'alerte est promulguée et publiée au Journal Officiel. Cette loi évoque la mise en place d'une commission en charge de veiller au respect des règles de déontologie relatives à l'expertise scientifique et technique ainsi qu'aux modalités d'enregistrement de ces alertes. (49)

La même année, le décret relatif à la **base de données sur les médicaments** est publié. Le **1^{er} octobre 2013**, la base de données est mise en ligne. (50)

Utilisez le formulaire ci-dessous pour accéder aux Informations officielles sur les médicaments :

Rechercher par **médicament** dont le nom

Commence par
 Contient

Rechercher par **substance active** dont le nom

Commence par
 Contient

Rechercher par **pathologie** dont le nom

Commence par
 Contient

L'ensemble des pathologies n'est actuellement pas disponible dans la base de données. Celle-ci sera complétée ultérieurement.

[Liste des pathologies disponibles](#)

Médicaments commençant par
A|B|C|D|E|F|G|H|I|J|K|L|M|N|O|P|Q|R|S|T|U|V|W|X|Y|Z|0-9

Figure 2 : Base de données publique des médicaments (51)

III. Le cadre réglementaire de la pharmacovigilance

Afin de surveiller le médicament en **post-commercialisation**, des activités de **pharmacovigilance** sont peu à peu mises en place. Ces activités vont connaître différentes **restructurations** au cours du temps.

1. Mise en place de la pharmacovigilance en France (52)(53)(54)

En **1973**, En France, la **pharmacovigilance** commence à s'organiser et à se structurer.

Faisant suite aux **recommandations de l'OMS** la Direction Générale de la Santé crée les **six premiers centres hospitaliers de pharmacovigilance**. A la suite de cette mise en place, **trois autres centres** voient le jour au cours de l'année **1974**. Deux ans plus tard, la **commission technique de pharmacovigilance** est créée.

L'arrêté du **2 décembre 1976** officialise les **structures de pharmacovigilance**. Il s'établit alors une distinction entre la pharmacovigilance effectuée en **ville**, réalisée par le **centre national de pharmacovigilance** et la pharmacovigilance effectuée à **l'hôpital**, réalisée par les **centres hospitaliers de pharmacovigilance**.

Peu à peu, le nombre de centres de pharmacovigilance s'accroît jusqu'à voir se structurer les **15 premiers centres de pharmacovigilances**.

L'arrêté du **10 avril 1980** donne une définition plus **précise** de la pharmacovigilance et conduit à la **réorganisation** du système français de pharmacovigilance. La pharmacovigilance voit son **champ s'élargir aux intoxications médicamenteuses** et une **Commission de pharmacovigilance** est alors créée.

L'organisation de la pharmacovigilance comporte différentes structures telles que :

- Des centres hospitaliers de pharmacovigilance hospitalière.
- Un centre national de pharmacovigilance fonctionnant sous le régime de la loi 1901.
- Une commission de pharmacovigilance.

A la demande du ministre chargé de la santé, les centres hospitaliers de pharmacovigilance sont organisés à l'intérieur des centres hospitaliers régionaux. Ces centres régionaux font partie des centres hospitaliers et universitaires proches des services de pharmacologie clinique ou des centres antipoison.

Les **centres hospitaliers de pharmacovigilance** ont pour missions :

- Le recueil systématique, notamment auprès des centres antipoison ou des centres de toxicovigilance, des renseignements relatifs aux accidents graves susceptibles d'être liés à l'utilisation des spécialités pharmaceutiques et aux incidents et accidents dont il est possible de soupçonner la relation avec l'utilisation d'une spécialité pharmaceutique.
- La mise en place et le suivi local des enquêtes de pharmacovigilance décidées sur le plan national.

Le **centre national de pharmacovigilance** a pour objectif de collecter et de centraliser les informations sur les effets indésirables ou imprévus susceptibles d'être liés à l'utilisation des médicaments qui lui sont communiqués par divers acteurs tels que les autorités sanitaires, les ordres des médecins, des pharmaciens, des chirurgiens-dentistes, des sages-femmes, les centres antipoison, les fabricants de produits pharmaceutiques, les centres de pharmacovigilance, toutes les personnes physiques ou morales.

Le **centre national de pharmacovigilance** transmet les informations collectées à la commission de pharmacovigilance instituée par l'arrêté du **10 avril 1980**.

Les **membres** composant le **conseil du centre national de pharmacovigilance** sont élus par l'assemblée générale dudit centre. Ces membres sont scindés en **membres de droit** d'une part et en **membres nommés** par le ministre chargé de la santé d'autre part.

Les membres de droit du conseil d'administration sont :

- Le président du conseil national de l'ordre des médecins (CNOM).
- Le président du conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP).
- Un représentant du groupement des centres de lutte contre les intoxications.
- Le président du syndicat national de l'industrie pharmaceutique.

Est nommé par le ministre chargé de la santé :

- Un représentant des centres hospitaliers de pharmacovigilance.

Deux représentants du ministre chargé de la santé sont présents en qualité de commissaire du Gouvernement aux sessions du conseil d'administration du centre national.

Concernant la commission de pharmacovigilance instituée auprès du ministre chargé de la santé, celle-ci a pour mission :

- D'évaluer le degré de validité des renseignements recueillis et transmis par le centre national de pharmacovigilance.
- D'effectuer les vérifications considérées comme étant nécessaires en les confiant à des membres de la commission, à des rapporteurs ou à des consultants externes à ladite commission. Si les vérifications sont confiées à des rapporteurs ou à des consultants externes, ceux-ci sont nommés par arrêté du ministre chargé de la santé.

La **commission de pharmacovigilance** se compose de :

- Trois membres de droit :
 - Le Directeur Général de la santé (ou son représentant).
 - Le directeur de la pharmacie et du médicament (ou son représentant).
 - Le Directeur Général de l'institut national de la santé et de la recherche médicale (ou son représentant).
- Vingt-deux membres nommés pour une durée de deux ans par le ministre chargé de la santé :
 - Huit membres, dont au moins quatre cliniciens.

- Neuf toxicologues ou pharmacologues.
- Trois cliniciens.
- Deux pharmaciens hospitaliers.

Le **ministre chargé de la santé** désigne, pour une durée d'un an, le **président et le vice-président** parmi les membres de la commission de pharmacovigilance.

Le ministre chargé de la santé nomme un président de séance, le cas échéant, si le président et le vice-président ne peuvent pas exercer les fonctions qui leur incombent.

La direction de la pharmacie et du médicament assure le secrétariat de la commission de pharmacovigilance.

La **commission de pharmacovigilance** a pour mission **d'informer** le centre national de pharmacovigilance des résultats des enquêtes et des diverses recherches menées par la commission et de lui communiquer un compte rendu des réunions.

Le décret du **30 juillet 1982** permet la mise en place de la **Commission Nationale de Pharmacovigilance, d'un Comité Technique de Pharmacovigilance ainsi que des Centres Régionaux de Pharmacovigilance**. Aujourd'hui, **31 CRPV** sont répartis afin de favoriser les échanges de proximité avec les patients et les professionnels de santé.

Le décret de **1984** permet d'instituer la notion de **déclaration obligatoire**, définie comme suit : « Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens ont l'obligation de signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend. » (55)

A côté de cette notion de **déclaration obligatoire**, tout autre professionnel de santé ayant connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être lié à l'utilisation d'un médicament ou produit de santé peut également procéder à la déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance dont il dépend. La déclaration est immédiate.

L'année **1994** marque la naissance des premières « **Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance** », qui ont été actualisées à plusieurs reprises. La dernière révision date de **février 2018** et sera développée par la suite.

2. Mise en place de la pharmacovigilance en Europe (56)

Le **30 juin 2000**, la **directive européenne n°2000/38/CE du 5 juin 2000** est entrée en vigueur et a modifié le chapitre V bis de la directive 75/319/CEE relatif aux différents systèmes de pharmacovigilance, afin de les adapter aux **progrès scientifiques** ainsi qu'aux **évolutions réglementaires**. Cette directive permet l'élaboration d'une meilleure **coordination entre les différents Etats Membres** (L'Union Européenne compte 27 Etats Membres : Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République-Tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède) notamment en ce qui concerne la notification des effets indésirables dus à l'utilisation des médicaments et le **partage des informations** sur ces effets.

Le domaine de la **réglementation** pharmaceutique est en perpétuelle **évolution**, entraînant un développement constant de ses aspects relatifs à la pharmacovigilance. Par conséquent, les problématiques qui encadrent le sujet de la pharmacovigilance se développent et les **moyens techniques, scientifiques et humains** adoptés pour assurer la **gestion du risque** ne cessent **d'augmenter**. Afin d'évoluer en adéquation avec ces différents outils et moyens, les décisions prise dans le domaine de la santé publique doivent être adaptées.

Au cours de **l'année 2005**, la notion de « **Risk Management** » apparaît. Cette notion correspond à une **approche proactive** utilisée pour la **surveillance du risque** lié à l'utilisation des médicaments. Il s'agit de favoriser l'élaboration des **Plans de Gestion du Risque (PGR)** en rapport avec le cycle de vie du médicament. Les concepts de « Risk Management » et de PGR associés permettent de gérer le risque lié à l'utilisation des médicaments de façon **globale**, en incluant l'ensemble des **différents acteurs** intervenants dans le **cycle de vie** du médicament.

Au cours des **années 2012-2013**, faisant suite à la **nouvelle législation européenne**, une **harmonisation des pratiques de pharmacovigilance** s'est mise en place et a donné naissance à une nouvelle instance européenne : le **PRAC**. La création du PRAC permet de **centraliser les risques, leurs suivis et l'élaboration, au niveau national, de mesures dites correctives**.

Cette **politique réglementaire stricte** permet d'encadrer le **cycle de vie du médicament**, de son développement à sa mise sur le marché, ainsi que son utilisation en post-commercialisation. Cependant, est-il possible de considérer cette législation comme parfaitement **performante** et

infaillible et cette dernière permet-elle de **garantir** la consommation de médicaments satisfaisant totalement aux critères de **qualité, d'efficacité et de sécurité** ? La prochaine partie étudiée sera consacrée à l'étude des différentes **étapes** du circuit du médicament et des **failles**, parfois intrinsèques aux mesures mêmes, qu'elles comportent.

PARTIE III : Des failles dans le système de contrôle du médicament ?

Le cadre réglementaire et plus largement le monde encadrant le médicament comporte différents acteurs, différentes structures et de nombreuses lois. Nous allons étudier dans cette partie divers facteurs et structures faisant partie intégrante du cycle de vie du médicament et nous nous interrogerons sur leur caractère infaillible.

I. Les essais cliniques

D'après l'**article R1121-1 du CSP**, les **essais cliniques** se définissent comme « *Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un médicament sont entendues comme tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.* » (57)

Conformément à la législation en vigueur, le laboratoire organise des essais cliniques.

1. L'organisation des essais cliniques

Les essais cliniques font suite à la **phase pré-clinique** qui consiste en l'étude de la molécule et de son effet sur l'animal. Cette phase a lieu in vitro puis in vivo sur des modèles de rongeurs et de non-rongeurs.

Ces **études précliniques** permettent de déterminer la **dose maximale tolérée** (maximal tolerated dose, MTD), la **dose sans effet observable** (no observed effect level, NOEL) et la **dose sans effet toxique observable** (no observable adverse effect level, NOAEL).

Si les résultats des études précliniques sont **favorables**, les essais cliniques peuvent alors démarrer.

Ces derniers s'établissent en différentes phases successives :

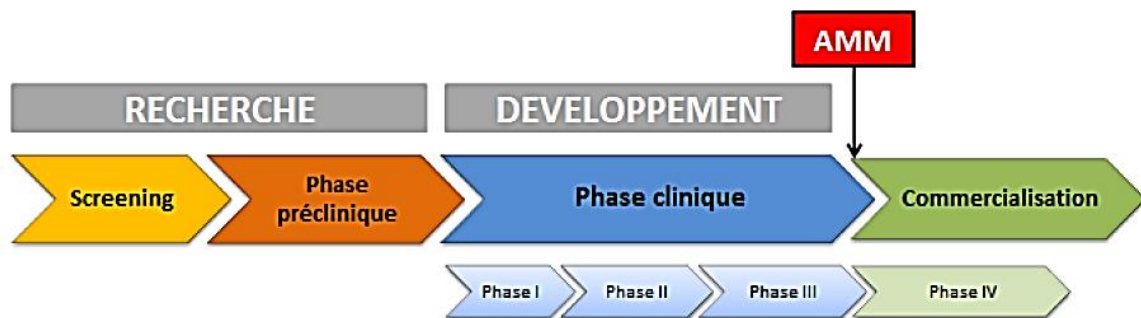


Figure 3 : Recherche et Développement d'un médicament (58)

- Phase I

La phase I a lieu après la phase pré-clinique. Elle consiste en l'évaluation de la **tolérance** et de **l'absence d'effets indésirables** chez les sujets participants à l'étude. Ces 20 à 80 sujets sont généralement des **volontaires sains**. Dans certains cas, ces essais peuvent être menés chez des patients en impasse thérapeutique, pour lesquels le médicament étudié représente la seule potentielle chance de survie.

- Phase II

La phase II est également nommée **étude pilote** et consiste à déterminer la **dose optimale du médicament et ses éventuels effets indésirables**. Les participants aux phases II sont des sujets malades et sont souvent moins de 500. Cette phase est subdivisée en deux phases : les phases **IIa et IIb**.

La **phase IIa** étudie **l'efficacité** du futur médicament sur un nombre limité (de 100 à 200) de patients, et la **phase IIb** détermine la **dose thérapeutique** du futur médicament sur un plus grand nombre de malades (de 100 à plus de 300).

- Phase III

La phase III est également nommée **étude pivot** et correspond à **l'étude comparative d'efficacité**. Au cours de cette phase, le futur médicament est comparé soit à un **placebo**, soit à un **traitement de référence**. Les groupes de sujets sont de taille importante, souvent plusieurs milliers de participants. Les études de phase III sont extrêmement **onéreuses** et leur financement peut être soit **public** soit **privé** ; payées par les **entreprises pharmaceutiques**.

- Phase IV

La phase IV est également nommée **étude post-marketing** et correspond au suivi à long terme d'un médicament, dans les **conditions normales d'utilisation**. Cette phase doit permettre de dépister des **effets indésirables rares** ou des **complications tardives**, impossibles à mettre en évidence au cours des phases précédentes la commercialisation. Cette phase post-commercialisation est **à la charge des laboratoires**.

Au cours des différentes phases des essais cliniques, les **populations à risques** (patients âgés, insuffisants cardiaques, insuffisants rénaux, femmes enceintes, etc...) sont souvent **écartées**. Les essais ont lieu durant un **temps limité** et sur un échantillon de population relativement **faible**, ce qui est peu représentatif des conditions réelles d'utilisation envisagées après la commercialisation.

De ce fait, il est quasiment **impossible** pour un laboratoire pharmaceutique de mettre en évidence un **effet indésirable** survenant à une fréquence de 1 cas sur 5000.

2. Les biais dans les essais cliniques (59)

Lorsqu'un effet indésirable apparaît au cours d'un essai clinique, le laboratoire doit **informer les autorités de santé**.

Certains résultats apparus au cours des essais cliniques sont considérés comme faisant partie des **biais**.

Un **bias** est un **ajustement intentionnel ou non** dans la conception et/ou dans la réalisation d'un essai clinique, dans l'analyse et dans l'interprétation des données, pouvant alors **affecter les résultats** d'un essai clinique et en compromettre la **fiabilité**.

Un biais peut apparaître à **chaque étape** d'un essai, au cours de la phase de conception, de recueil des données, d'analyse ou encore de publication.

Il existe **différents types** de biais pouvant survenir au cours d'un essai clinique.

2.1 Biais de sélection

2.1.1 Biais de sélection pendant le recrutement

Dans le cas où des sujets sont sélectionnés différemment selon leur âge ou leur état de santé, les résultats de l'essai peuvent être plus caractéristiques dans le groupe de sujet plus jeunes et en général en meilleure santé. De ce fait, les différences de résultat entre les deux groupes de sujets recevant le traitement ne peuvent pas être seulement attribuées au médicament reçu.

Pour éviter le biais de sélection durant la phase de recrutement des sujets, il est nécessaire de passer par une étape de **randomisation**. Dans cet objectif, les sujets sont répartis dans les différents bras de traitement via un **tirage au sort**.

La randomisation doit être effectuée de manière rigoureuse de façon à savoir avec assurance si les effets observés avec la prise du médicament (taux de réponse, survie, etc...) sont réellement causés par le médicament et ne sont pas la cause de facteurs externes.

2.1.2 Biais de sélection pendant l'analyse

Divers problèmes peuvent apparaître lors d'une étude clinique, notamment du fait de **l'observance** des patients et/ou du **protocole** de l'étude.

Si l'on se place dans le contexte d'un essai clinique qui **compare un nouveau médicament à un traitement de référence**. Dans ce cas, imaginons que certains sujets inclus prenant le médicament expérimental ne sont pas en état de se rendre à la prochaine visite dans la période définie à cet effet. Il aurait été envisageable de n'inclure dans l'analyse des résultats que les sujets ayant un suivi complet et par conséquent d'exclure ceux n'ayant pas pu venir à l'ensemble des visites. Cependant, en procédant de cette manière, l'on sélectionnerait un sous-groupe de sujets qui présenteront forcément un tableau positif à la prise du médicament expérimental étudié.

Afin de **prévenir les biais de sélection lors de l'analyse**, l'une des solutions consiste effectuer une **analyse en intention de traiter (ITT)**, c'est-à-dire à inclure dans l'analyse l'ensemble des sujets randomisés, qu'ils aient ou non reçu le traitement.

Les analyses en ITT permettent de **préserver l'équilibre** des caractéristiques des sujets inclus entre les bras de traitement. L'équilibre en question ayant été obtenu par randomisation. Il est

par conséquent communément admis que les données des analyses en ITT sont d'avantage représentatives de la situation en conditions réelles.

2.2 Biais de mesure

2.2.1 Biais de mesure pendant le recueil des données

Le biais de mesure peut apparaître en cas **d'erreur du système** permettant d'enregistrer les données.

Afin de **prévenir le biais de mesure pendant le recueil des données**, il est indispensable de **vérifier** que l'ensemble de l'équipement utilisé est correctement **étalonné** et que les résultats enregistrés sont **exacts**.

Il est également possible **d'éviter le biais de mesure grâce à la procédure d'insu**. En procédure **simple insu** (ou simple aveugle), le traitement attribué est inconnu des patients **ou** des investigateurs. Dans les essais **en double insu** (ou double aveugle), le traitement attribué est inconnu des patients **et** des investigateurs. Il est alors communément admis que les essais en **double aveugle** produisent des résultats **objectifs**. Des essais en **triple aveugle** peuvent également être menés ; dans ce cas, le patient, l'investigateur et l'analyste ne savent pas qui a reçu le traitement.

La norme des essais cliniques correspond à un **essai randomisé en double aveugle**.

2.3 Biais de publication

Le biais de publication correspond à la **probabilité plus élevée de publier des résultats positifs que des résultats négatifs**. Le biais de publication peut se révéler **dangereux** car il s'oppose à la diffusion des résultats négatifs des essais cliniques. **La publication d'un nombre plus élevé de résultats négatifs pourrait éviter de commettre à nouveau les mêmes erreurs**. Le biais de publication s'explique par la **non-divulgaration de résultats négatifs**.

De façon à réduire le biais de publication, il est important **d'encourager l'enregistrement des essais cliniques** sur les médicaments avant leur mise en œuvre.

II. L'Autorisation de Mise sur le Marché

Un médicament, bien que de consommation parfois courante, n'est pas un produit comme les autres et ne doit pas être considéré comme anodin. De ce fait, sa commercialisation est strictement encadrée par la loi sous le contrôle des autorités de santé.

1. Le dossier de demande d'AMM

Depuis la **loi du 11 septembre 1941**, en France, pour être commercialisé, un médicament doit obtenir un **visa**. Depuis l'année **1976**, ce visa est nommé **Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**. (40)

Au niveau **national**, cette AMM est octroyée par le **Directeur Général de l'ANSM**, à la suite de l'**avis d'experts** réunis au sein de la Commission d'AMM. Au niveau **européen**, cette AMM est octroyée par l'**EMA**. L'objectif de l'AMM est de garantir la **conformité** du médicament en répondant aux **trois critères essentiels de qualité, sécurité et efficacité**.

Le laboratoire souhaitant commercialiser un médicament doit franchir cette première étape primordiale et prouver que la **balance bénéfique/risque** de son produit est **favorable** dans les conditions normales d'utilisation et que l'effet thérapeutique annoncé est présent.

L'entreprise fournit alors le dossier de demande d'AMM qui sera évalué par un **groupe d'experts cliniciens et toxicologues**. L'évaluation de cette demande peut donner lieu à trois issues :

- Un octroi.
- Une demande d'informations complémentaires.
- Un refus.

Il est important de noter qu'à tout moment, une AMM peut être **retirée** ou **suspendue** si la **balance bénéfique/risque** devient **défavorable** ou s'il apparaît que des informations transmises par le laboratoire se révèlent être **erronées ou incomplètes**.

Le dossier de demande d'AMM doit être soumis aux autorités selon un format standard dit **CTD** (Common Technical Document). Ce format est **commun** pour l'ensemble des états de l'Espace Economique Européen aussi bien pour les demandes soumises dans le cadre des procédures européennes (procédure de reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée et procédure centralisée) que pour les demandes soumises selon la procédure nationale.

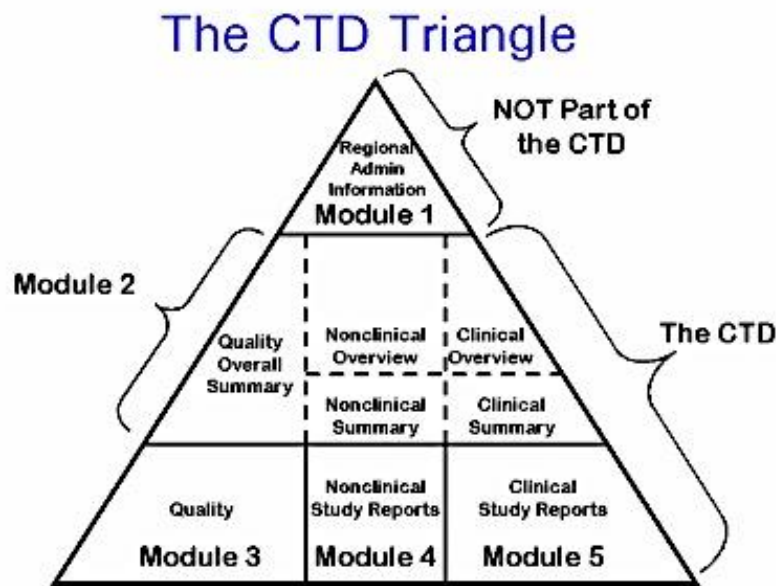


Figure 4 : Common Technical Document (60)

Le dossier de demande d'AMM est constitué de **5 modules** :

- Module 1 : Données administratives et propositions relatives à l'information sur le produit, spécifique à chaque région.
- Module 2 : Synthèses des données qualité, précliniques et cliniques.
- Module 3 : Données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives à la substance active et au produit fini.
- Module 4 : Données précliniques.
- Module 5 : Données cliniques d'efficacité et de sécurité.

2. Les limites de l'AMM

Les **informations** contenues dans les différents modules du dossier de demande d'AMM **proviennent de l'entreprise à l'origine de la demande**. Par conséquent, les experts intervenants dans la Commission d'AMM fondent leur jugement en s'appuyant notamment sur les informations relatives aux essais cliniques, lesquels ont été **menés par le laboratoire exploitant le médicament**. Le laboratoire est donc, légalement, « **juge et partie** » pour mettre en évidence la qualité, la sécurité et l'efficacité de son médicament.

3. Modalités de fixation des prix et taux de remboursement

3.1 La politique du prix des médicaments

La plupart des **prix** des médicaments en France sont **administrés**, même si certaines spécialités sont disponibles à des **prix libres**.

Les médicaments **non remboursables** ont un **prix** ainsi que des **marges de distribution libres**. Ces spécialités correspondent soit à des médicaments pour lesquels le fabricant n'a pas fait de demande de remboursement par l'assurance maladie, soit à des médicaments qui n'ont pas obtenu l'inscription sur la liste des produits remboursables (en ville ou à l'hôpital.)

Pour ces médicaments, trois types peuvent être distingués :

- Produits hors liste, pouvant être obtenus sans ordonnance (médicaments OTC).
- Produits sur liste à prescription obligatoire, mais non remboursés.
- Versions OTC de produits sur liste et remboursables.

Le CEPS est l'organisme réunissant des représentants de différents ministères tels que le Ministère de l'Economie et des Finances, de la Sécurité sociale, de l'Industrie et de la Santé, ainsi que des représentants de la CNAMTS et de l'UNCAM.

Les médicaments **ambulatoires remboursés** ont un **prix administré**. **Jusqu'en 2003**, ils étaient **régulés**. La fixation du prix résultait d'une négociation entre le laboratoire et le CEPS. **Depuis l'année 2003**, le prix des spécialités innovantes bénéficie d'une certaine liberté puisque le laboratoire peut **proposer un prix** qui est par la suite approuvé par le CEPS. L'objectif de cette mesure est de **favoriser l'innovation**.

Les prix des **médicaments hospitaliers**, quant à eux, n'étaient **pas régulés jusqu'en 2003** et résultaient d'une négociation entre les laboratoires et les hôpitaux. La tarification à l'activité mise en place dans les hôpitaux a permis de fixer des règles pour les médicaments rétrocédés ainsi que pour les médicaments onéreux.

La **directive européenne 89/105/CEE, dite de transparence, du 21 décembre 1988**, a imposé un **cadre réglementaire** pour la fixation des prix aux **pays européens**. (61) Les **régulateurs** qui se doivent d'annoncer les **critères utilisés** pour déterminer le prix des médicaments, de respecter les **délais** de réponse imposés et de **justifier** leur choix relatif à la régulation des prix sont essentiellement concernés par ces dispositions. Les **détenteurs des AMM** doivent, quant

à eux, transmettre des éléments à la décision du régulateur. La régulation porte in fine sur le prix fabricant hors taxe. L'objectif de cette politique est de **favoriser la stratégie des firmes**.

Après **avis de la Commission de transparence**, le **CEPS** est chargé de **fixer** les prix des médicaments. Le CEPS contribue à l'élaboration de la politique du médicament, et met en œuvre les diverses orientations reçues des ministres compétents. En effet, le comité applique ces orientations à la fixation du prix des spécialités, au suivi des dépenses ainsi qu'à la régulation financière du marché. Afin de mener correctement cette mission, le comité peut conclure des conventions avec les entreprises portant sur le prix des médicaments et son évolution, sur les engagements des entreprises relatifs au bon usage des médicaments, sur les remises et les volumes des ventes ainsi que sur les modalités de participation des entreprises à l'élaboration des orientations ministérielles.

L'article L.162-16-4 du code de la sécurité sociale détermine les règles de la fixation du prix des médicaments remboursables par la sécurité sociale selon quatre critères principaux : (62)

- Le niveau d'ASMR.
- Le prix des alternatives thérapeutiques déjà disponibles sur le marché.
- Le volume des ventes prévues ou constatées.
- Les conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.

Les prix fabricant sont alors fixés par **convention** entre le laboratoire pharmaceutique et le CEPS.

Concernant la décomposition du prix public du médicament, celui-ci comporte :

- Le PFHT fixé par convention entre le laboratoire et le CEPS.
- La marge du grossiste répartiteur.
- La marge du pharmacien.
- La TVA.

Les marges sont composées d'une part forfaitaire ainsi que d'une marge variable dépendante du prix du médicament. Ces marges sont dégressives lissées, c'est-à-dire que les coefficients de marges fixés par le régulateur sont d'autant plus bas que les prix sont élevés. Cependant, le pharmacien a une marge de valeur d'autant plus haute que le médicament est cher.

3.2 Le taux de remboursement

Afin d'obtenir le **remboursement** d'un médicament par la Sécurité Sociale, une entreprise doit déposer une **demande** de remboursement à la **HAS** en vue d'une **évaluation** par la **CT**. Lorsqu'une entreprise souhaite commercialiser rapidement son médicament, elle peut le commercialiser après obtention de l'AMM et faire une demande de remboursement a posteriori. Dans ce cas, le prix du médicament est librement fixé.

La **décision finale d'inscription d'un médicament sur la liste des spécialités remboursables** appartient aux **ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale**. Cette décision est ensuite publiée au **Journal Officiel**.

La CT de la HAS étudie le dossier déposé par l'entreprise pharmaceutique ainsi que les diverses données scientifiques disponibles, puis rédige un **avis scientifique** dans lequel elle évalue le **SMR** et l'**ASMR** relatifs au médicament.

Pour rédiger cet avis scientifique, la CT s'appuie sur différents critères d'évaluation :

- **Le Service Médical Rendu (SMR) :** Ce critère prend en compte la gravité de l'affection, les effets indésirables, l'efficacité, la place dans la stratégie thérapeutique, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament ainsi que son intérêt de santé publique. Le SMR répond à la question : « Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la Sécurité Sociale ? ». L'avis relatif au remboursement repose sur ce SMR qui est déterminé selon quatre niveaux : important, modéré, faible ou insuffisant. Le taux de remboursement est défini par UNCAM, sur la base du SMR et de la gravité de la pathologie concernée.
- **L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) :** Ce critère correspond à la valeur ajoutée du médicament, relative aux critères d'efficacité et de tolérance, comparé aux médicaments déjà présents sur le marché. Il répond à la question : Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements existants ? L'ASMR sert à la fixation du prix et est déterminé selon cinq niveaux : majeur, important, modéré, faible ou insuffisant.

L'avis définitif de la CT est ensuite transmis au CEPS et à l'UNCAM.

D'un point de vue purement économique, plus le taux de remboursement d'un médicament est élevé, plus ce dernier a de chances de faire l'objet d'un nombre important de prescriptions et donc d'entrer dans la catégorie des **block-busters**. Un block-buster est un médicament « vedette » générant un chiffre d'affaires annuel d'un milliard de dollars.

Le chiffre d'affaire des médicaments vendus en France en 2018 s'élève à 29 milliards d'euros. (63). Le chiffre d'affaire des médicaments remboursables en France en 2018 s'élève à 19 milliards d'euros. (64) Par conséquent, pour les laboratoires pharmaceutiques, le **non-remboursement ou le déremboursement** de l'un de leurs médicaments représente une véritable **difficulté économique**, puisque ce phénomène correspond à l'assurance d'une moindre prescription du produit si un médicament ayant la même indication thérapeutique, remboursé, est disponible.

III. Interactions entre l'industrie pharmaceutique et les différents acteurs dans le domaine de la santé

Les diverses activités en santé impliquent des relations et des interactions nombreuses et de nature variée entre les différents acteurs, qu'ils soient experts, industriels, professionnels de santé, autorités de santé, etc.,

Ces **interactions** sont en effet **nécessaires** au bon développement des médicaments ainsi qu'à leur **bon usage**.

Afin **d'encadrer** ces interrelations tout au long du cycle de vie du médicament et d'éviter que des conflits d'intérêts apparaissent, une réglementation s'est mise en place, dont l'évolution tend vers plus de **transparence**.

1. Relations entre les différents acteurs

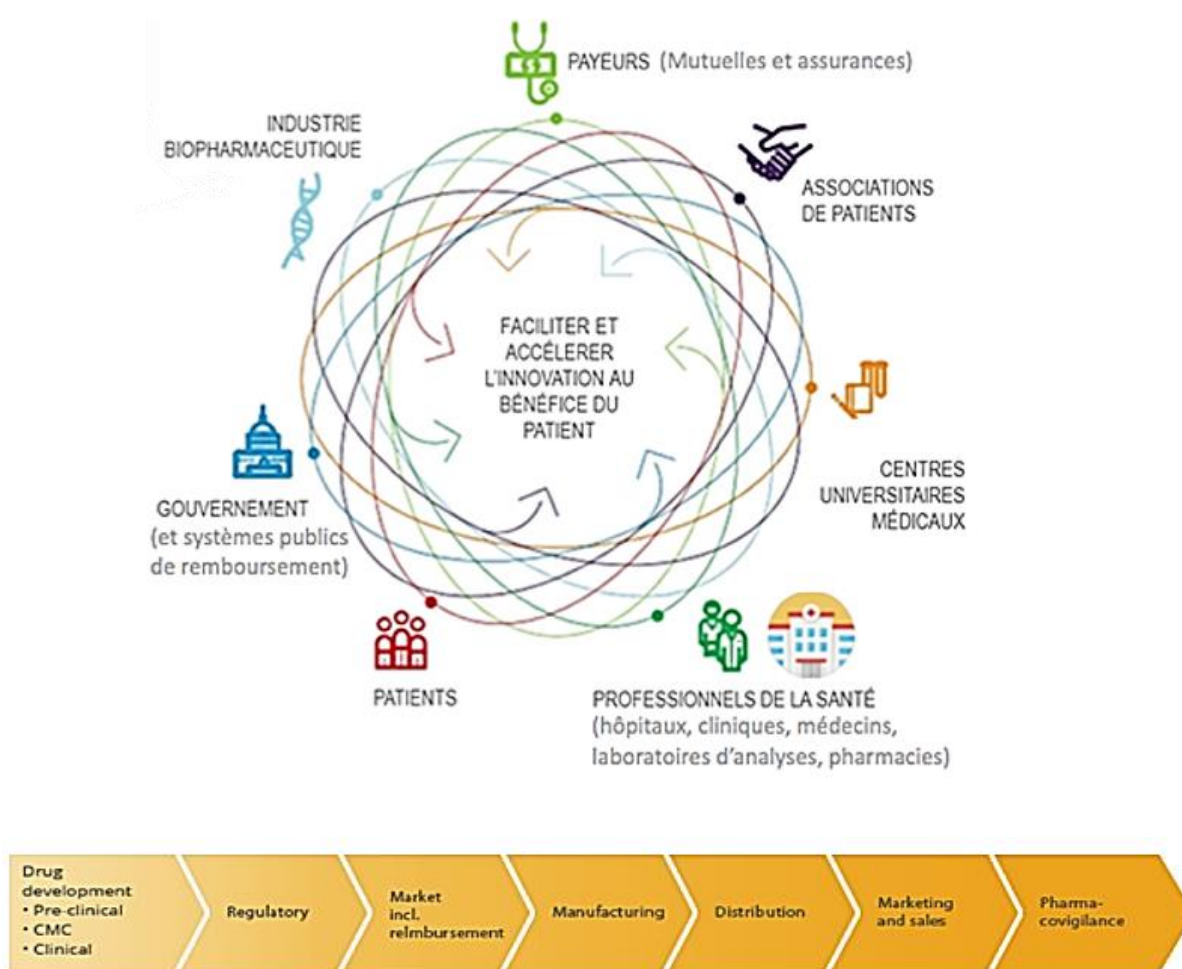


Figure 5 : Les différents acteurs du domaine de la santé (65)

L'industrie pharmaceutique représente **l'un des secteurs économiques les plus puissants** et les plus **lucratifs**. Elle est créatrice d'emplois et constitue un important facteur de croissance. Son rôle clé dans l'amélioration de la santé des populations, via les travaux de recherche et de développement de nouveaux médicaments est indéniable.

A côté de cet aspect très noble, l'industrie pharmaceutique a été largement illustrée par plusieurs **scandales** et se pose alors la question d'une **dérive** initiée par une recherche du profit avant tout.

L'industrie pharmaceutique travaille en **collaboration** avec, notamment, les **professionnels de santé**, les **Autorités de Santé** et les **associations de patients**. Ces interactions sont tout à fait **légitimes** et **indispensables** lorsqu'il s'agit de **partenariats fondés sur des intérêts communs**

et de collaborations nécessaires à **l'innovation** et à la santé publique. Un lien d'intérêts en tant que tel n'est alors pas dérangeant mais laisse la porte ouverte au risque de glisser vers le conflit d'intérêts.

2. Frontière entre liens et conflits d'intérêts

La notion de **conflit d'intérêts** peut se définir comme une situation dans laquelle une ou plusieurs personnes, une ou plusieurs institutions, se trouvent au cœur d'une prise de décision et où leur objectivité ainsi que leur neutralité peuvent être remises en cause. (66)

Il est possible de voir apparaître une situation de type conflit d'intérêts lorsqu'un individu ou une organisation est en charge de la gestion de **plusieurs liens d'intérêts opposés** et dont au moins l'un d'entre eux est susceptible de **corrompre l'engouement à agir sur les autres**, ou au moins en donner l'impression. Dans ce cas, nous parlons alors d'apparence de conflit d'intérêts.

Plus précisément, un conflit d'intérêts tend à apparaître chez une personne physique devant accomplir une fonction d'intérêt général et pour laquelle ses **intérêts personnels se trouvent en compétition avec la tâche confiée par son administration ou son entreprise**.

Selon le droit français, le conflit d'intérêts ne correspond pas à une faute mettant en jeu la responsabilité civile ou à un délit, contrairement au trafic d'influence et à la prise illégale d'intérêts qui sont considérés comme étant délictueux.

Appliquée au **domaine médical**, la notion de conflit d'intérêts revêt une importance particulière puisque de tels conflits peuvent intervenir de manière décisive dans le choix des thérapeutiques.

Les **liens entre l'industrie pharmaceutique et le secteur médical** posent un problème depuis de nombreuses années. La législation a donc essayé, à plusieurs reprises, **d'encadrer** ces relations le plus strictement possible. Dès l'année **1993**, conformément à la **loi n° 93-21 du 27 janvier 1993** (67) **qui a introduit l'article L4113-6 du CSP, un dispositif « anti-cadeau » a été conçu afin d'interdire aux professionnels de santé de recevoir « des avantages en nature ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte, procurés par des entreprises assurant des prestations, produisant ou commercialisant des produits pris en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale. Est également interdit le fait, pour ces entreprises, de proposer ou de procurer ces avantages »** (68)

Les dispositions décrites dans cet article ont notamment été modifiées par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 et abrogé par l'ordonnance n° 2017-49 du 19 janvier 2017. (69)

La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 (70) relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dite **loi Kouchner** ainsi que **l'article L 4113-13 du CPS** (71) oblige les professionnels de santé s'exprimant publiquement à informer l'audience des liens qui les lient à l'industrie pharmaceutique. (72) Par ailleurs, **l'article 105 du Code de Déontologie Médicale**, précise en matière d'expertise médicale que « *nul ne peut être à la fois médecin expert et médecin traitant d'un même malade. Un médecin ne doit pas accepter une mission d'expertise dans laquelle sont en jeu ses propres intérêts, ceux d'un de ses patients, d'un de ses proches d'un de ses amis ou d'un groupement qui fait habituellement appel à ses services* » (73)

Dernièrement, ce sont notamment les relations entre les experts sanitaires et l'industrie pharmaceutique qui sont montrées du doigt. En effet, le scandale sanitaire fortement médiatisé du Mediator® et l'enquête de l'IGAS qui s'en est suivie ont suscité un **doute à propos de l'indépendance des experts** sollicités par les laboratoires pharmaceutiques ou par l'Etat lui-même et a donc mis en évidence un certain **manque de transparence** dans les relations entre les experts sanitaires, intervenant pour le compte de la HAS ou de l'ANSM et les laboratoires pharmaceutiques, permettant l'amorçage d'une réflexion sur une **réforme générale de la politique du médicament**. A la suite du rapport de l'IGAS, le Parlement adopte la **loi Bertrand ou loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011** relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, permettant d'encadrer d'avantage le risque de conflits d'intérêts en prévoyant une meilleure transparence des relations entre les professionnels de santé et les entreprises pharmaceutiques. (46)

L'AFSSAPS, fortement décriée lors du scandale du Mediator®, a alors laissé place à l'ANSM, dont les pouvoirs sont accrus.

La problématique de ces liens d'intérêts entre médecins et laboratoires pharmaceutiques repose sur le fait qu'ils ne répondent pas à la volonté des citoyens d'une étanchéité entre les experts du monde médical et les industriels. Cependant, dans la réalité, **il ne peut y avoir deux mondes hermétiques**. En effet, pour fabriquer des médicaments efficaces et sûrs, les laboratoires ont besoin d'experts pour diriger les études, c'est-à-dire des professeurs de renom, dont les hautes compétences les conduisent souvent à siéger dans les autorités de santé.

Ces deux milieux, **public et privé**, sont donc **imbriqués**, et la plus grande garantie contre les abus qui peuvent en découler réside dans la **transparence de ces liens**. Le **26 juin 2014**, quatre

années après le scandale sanitaire du Mediator®, la base de données publique **Transparence-Santé** est lancée. (74) La **déclaration** des liens d'intérêts est de ce fait **obligatoire** et accessible à l'ensemble du public sur la base de données transparence.sante.gouv.fr (75)

La base de données publique Transparence - Santé

La base de données publique Transparence - Santé rend accessible l'ensemble des informations déclarées par les entreprises sur les liens d'intérêts qu'elles entretiennent avec les acteurs du secteur de la santé. Pilotée par le Ministère des Solidarités et de la Santé, cette initiative de transparence vise à préserver la nécessaire relation de confiance entre les citoyens, les usagers et les multiples acteurs du système de santé.



Figure 6 : Base de données publique Transparence – Santé (75)

A partir des différents constats liés à l'affaire du Mediator® qui révèlent un manque d'encadrement, il apparaît utile d'analyser la définition et le cadre actuellement en place en matière d'expertise en santé afin d'en cerner les apports et les limites.

3. Prévention des conflits d'intérêt

Le secteur du médicament est l'un des secteurs les plus **encadrés** en termes de prévention des conflits d'intérêts.

Nous posons le postulat que les liens professionnels entre les laboratoires pharmaceutiques et les professionnels de santé sont indispensables. Leurs expertises respectives réunies permettent la poursuite d'un même objectif : **améliorer la prise en charge des malades grâce au progrès thérapeutique.** Le milieu médical et la recherche scientifique sont des secteurs faisant appel à des technologies complexes, évoluant en fonction des **connaissances acquises**, et nécessitent un haut niveau de compétences. De ce fait, il est important de distinguer les notions de conflits et de liens d'intérêts : **un lien d'intérêts ne constitue pas forcément un conflit d'intérêts.**

Les autorités de santé ont pour rôle de **vérifier**, pour chaque cas, si des liens de travail existent ou ont existé. Si de tels liens sont révélés, il est nécessaire de vérifier que ceux-ci ne se traduisent pas par un conflit d'intérêts.

Les laboratoires pharmaceutiques doivent se conformer strictement aux différentes dispositions mises en place et régulièrement renforcées, depuis **1993**. Le dispositif « Transparence des liens d'intérêts » introduit par la Loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé du **29 décembre 2011, dite « Loi Bertrand »** a été élargi par la **Loi Santé du 26 janvier 2016**. (76) Les laboratoires pharmaceutiques ont pour obligation de **publier des informations** relatives aux contrats conclus entre les professionnels de santé et les industries pharmaceutiques, ainsi que les **avantages** perçus par les différents acteurs intervenant dans le cadre de leur activité professionnelle avec les laboratoires pharmaceutiques sur la base de données publique.

Cette base de données publique, Transparence-Santé, répertorie l'ensemble des liens d'intérêts entre les entreprises et les professionnels de santé, hôpitaux, étudiants, sociétés de conseil et entreprises de presse.

Ce site internet a été créé suite à la parution du décret dit « **Sunshine act** » et doit être compris comme une preuve de la volonté du gouvernement de garantir **l'indépendance** ainsi que l'impartialité des décisions dans le domaine de la santé.

La base de données permet de prendre connaissance des divers avantages (don de matériel, transport, hébergement, repas) accordés par un laboratoire à un professionnel de santé dont la valeur est supérieure ou égale à 10 euros.

Le site internet permet également de visualiser les **conventions**, liant un laboratoire à un professionnel de santé.

Les conventions mentionnent l'identité des parties concernées, la date de signature de l'accord et son objet, cependant, le montant de la prestation n'est pas indiqué.

La **loi Bertrand** contraint les entreprises à publier des informations d'ordre financier sur les rémunérations versées aux différents acteurs, de façon à renforcer davantage la transparence des liens. Ces règles peuvent également contraindre à décliner une mission lorsque la situation l'oblige. Il existe des listes d'experts, de conseillers et/ou d'évaluateurs dans lesquelles les intérêts de chacun doivent être déclarés. Face au nombre très élevés d'experts et donc à la difficulté de gestion de ces listes, il est demandé aux experts de **signer une nouvelle déclaration de liens d'intérêts à chaque intervention**.

En ce qui concerne **l'aspect financier**, l'ANSM illustre différentes **contradictions** d'un système tiraillé entre les annonces faites sur la nécessité de **renforcer** le versant de la **sécurité sanitaire et d'améliorer la politique des produits de santé, et la pression budgétaire**. L'ANSM s'est en effet bâtie sur les décombres de l'AFSSAPS qui était alors majoritairement **financée par une taxe sur la vente des produits de santé**, ce qui signifie que les laboratoires pharmaceutiques étaient à l'origine du financement indirect de l'institution en charge de leur contrôle. De plus, les industriels du médicament siégeaient au conseil d'administration à titre consultatif. Cela créait des **conflits d'intérêts potentiels**, ainsi qu'un souci de déontologie. Le financement de l'ANSM est quant à lui presque exclusivement assuré par l'Etat.

Malgré cet encadrement réglementaire, il est important de noter que les processus de vérification ou de punition en cas de non-respect des règles éthiques se révèlent parfois insuffisant.

L'utilisation des médicaments par un patient est l'aboutissement d'un circuit dont nous venons de voir qu'il pouvait comporter des **failles de sécurité**, qui peuvent donc laisser émerger des incidents ou accidents de gravité variable. L'observation par le comité scientifique de ces mésusages ou découvertes tardives d'effets indésirables bien souvent trop largement excessifs a permis de corriger, par touches successives, le parcours du médicament, de sa conception à son usage régulier. Nous allons analyser, dans la prochaine partie, la façon dont ces incidents ont poussé à **l'évolution de la réglementation et de la pharmacovigilance**.

PARTIE IV : Le fonctionnement actuel de la réglementation pharmaceutique et de la pharmacovigilance : à l'abris d'un nouveau scandale ?

Afin d'encadrer le médicament tout au long de son cycle de vie et d'éviter l'apparition de nouveaux scandales, plusieurs mesures ont été mises en place à différents niveaux.

Nous nous intéresserons donc, dans cette partie, aux diverses dispositions établies pour contrôler le médicament au cours de ses différentes phases afin de prévenir les effets indésirables et les scandales sanitaires pouvant en découler.

I. La commercialisation d'un médicament

La mise sur le marché d'un médicament est un processus long, comprenant de nombreuses étapes. La constitution du dossier de demande d'AMM est une étape méticuleuse, et permettra par la suite la commercialisation du médicament selon la procédure d'enregistrement la plus adaptée. (77)

1. Le développement d'un médicament

La loi encadre les différentes étapes, allant de la recherche et du développement d'un médicament jusqu'à sa commercialisation. Ces différentes étapes nécessitent un processus d'environ une quinzaine d'années.

L'ANSM délivre une **autorisation** permettant la mise en place des **essais cliniques**. Les lieux de réalisation des essais, les protocoles de tests et les sujets admis pour participer aux essais (volontaires sains puis un nombre restreint de malades avant d'étendre les essais à un nombre plus élevés de malades, de plusieurs centaines à plusieurs milliers) sont évalués par les autorités de santé.

Durant cette phase de recherche et de développement, des essais relatifs au développement industriel, au mode d'administration et au conditionnement du médicament se déroulent en parallèle des études cliniques.

2. Le dossier d'AMM

Tout nouveau médicament doit faire l'objet d'une **demande d'AMM** via la constitution d'un dossier de demande d'AMM dans le but de pouvoir être commercialisé. Le dossier de demande d'AMM comprend cinq modules différents :

- Module 1 : module administratif. Il ne fait pas réellement partie du Common Technical Document, communément appelé CTD, car il est spécifique à chaque région.
- Module 2 : résumé des modules 3, 4 et 5.
- Module 3 : module qualité.
- Module 4 : module non clinique.
- Module 5 : module clinique.

Lorsque le dossier de demande d'AMM est présumé complet, celui-ci est déposé par le laboratoire exploitant le médicament auprès des autorités compétentes : **européennes (l'EMA)**, ou **nationales (l'ANSM)** selon la procédure d'enregistrement choisie. Celles-ci examinent les différents modules et évaluent notamment la revendication thérapeutique, les indications thérapeutiques, les posologies recommandées, la qualité chimique, biologique et microbiologique de la substance active et du produit fini ainsi que les potentiels effets indésirables prévisibles et leur fréquence, susceptibles d'être liés à l'utilisation du médicament.

3. Les procédures d'enregistrement

Il existe une procédure d'enregistrement nationale et trois procédures d'enregistrement européennes (centralisée, décentralisée et par reconnaissance mutuelle) permettant de délivrer l'AMM.

3.1 Les procédures nationales

3.1.1 La procédure nationale

Elle permet d'obtenir une **AMM dans un seul Etat Membre**. Le **Directeur Général** de l'ANSM se prononce dans un délai de 120 jours à compter de la date de présentation du dossier de demande d'AMM complet. Des informations complémentaires peuvent être notifiées au demandeur.

Le dossier de demande d'AMM, via la **procédure nationale**, est déposé auprès de l'**ANSM** qui se chargera de l'analyse des différents modules, à l'aide d'équipes d'évaluation **interne** et

évaluera les différents critères de **qualité**, **d'efficacité** et de **sécurité** du médicament. Afin de fournir une évaluation de qualité et la plus objective possible, l'ANSM peut s'appuyer sur l'avis de groupes de travail d'experts **externes**. Après évaluation de l'ensemble du dossier, la décision **d'octroi ou de refus** d'AMM est prise par le Directeur Générale de l'ANSM. En cas d'avis favorable, l'autorisation est délivrée par l'ANSM de façon à permettre une commercialisation sur le **marché français uniquement**.

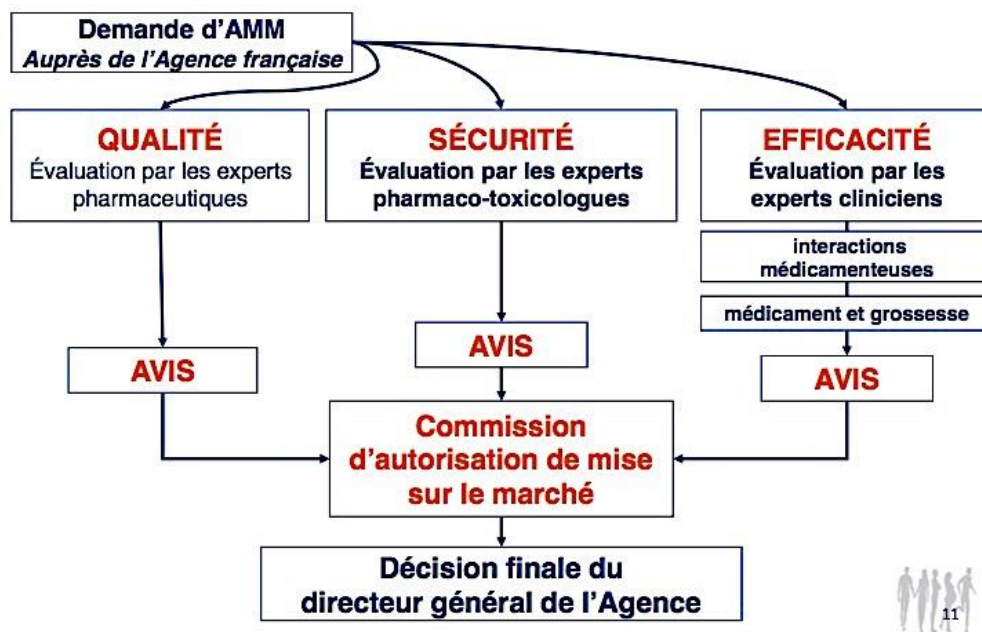


Figure 7 : Procédure de demande d'AMM nationale (78)

La procédure nationale concerne essentiellement des **principes actifs connus** et s'applique aux :

➤ **Nouvelles demandes d'AMM :**

- Les extensions de gamme d'un produit déjà commercialisé sur le marché français (nouveau dosage, nouvelle forme pharmaceutique, etc...).
- Les nouvelles combinaisons (associations fixes de produits actifs).
- Les médicaments génériques.

➤ **Demandes de modifications (variations) :**

- Modifications uniquement pharmaceutiques (variations relatives au procédé de fabrication, à l'introduction d'un nouveau fabriquant, à de nouveaux excipients, etc...).
- Modifications thérapeutiques : indications, contre-indication, interactions, précautions d'emploi, etc...

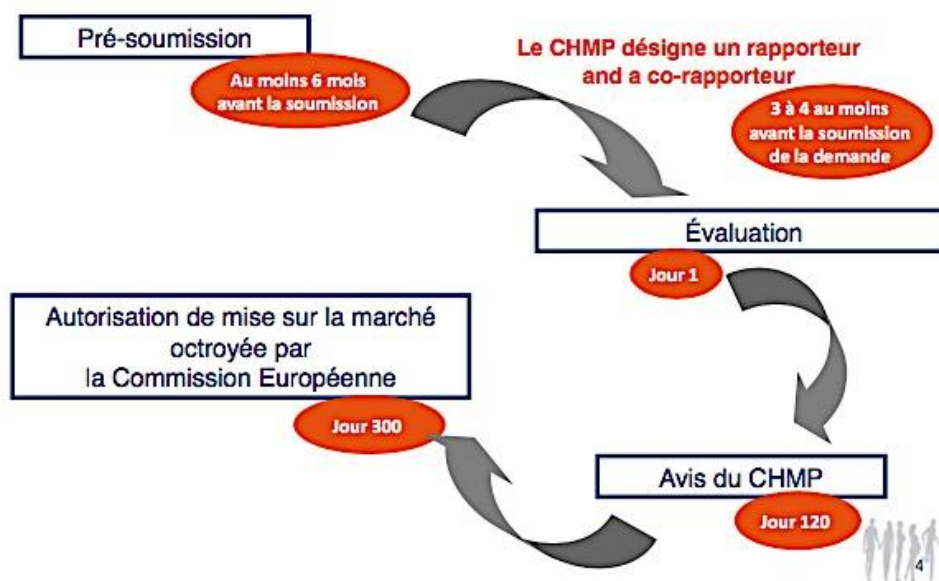


Figure 8 : Procédure de demande d'AMM centralisée (78)

3.2 Les procédures communautaires

3.2.1 La procédure centralisée

La procédure centralisée permet d'obtenir **une seule AMM valable dans tous les Etats Membres de l'Union Européenne**. Cette procédure s'applique aux médicaments qui ne disposent pas encore d'une AMM dans un des Etats Membres de l'Union Européenne.

La procédure centralisée est **obligatoire** pour :

- Les médicaments de biotechnologie.
- Les médicaments innovants : pour être considéré comme étant innovant, un médicament doit répondre à un besoin thérapeutique en apportant un progrès par rapport à un médicament existant. Selon L'OCDE, « *Les innovations technologiques de produit et de procédé (TPP) couvrent les produits et procédés technologiquement **nouveaux** ainsi que les **améliorations technologiques importantes** de produits et de procédés qui ont été accomplis. Une innovation TPP a été accomplie dès lors qu'elle a été introduite sur le marché (innovation de produit) ou utilisée dans un procédé de production (innovation de procédé). Les innovations TPP font intervenir toutes sortes d'activités scientifiques, technologiques, organisationnelles, financières et commerciales* » (79).
- Les médicaments innovants à usage vétérinaire.

- Les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et destinés au traitement des cancers, des maladies neurodégénératives, du VIH, des maladies virales, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires.
- Les médicaments dont le développement est prioritaire.
- Les médicaments orphelins.

La procédure centralisée est **optionnelle** pour :

- Les autres médicaments contenant une nouvelle substance active.
- Les médicaments correspondant à une innovation thérapeutique, scientifique ou technique.
- Les médicaments présentant un intérêt pour les patients ou pour la santé animale au niveau communautaire.

3.2.2 La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP)

La procédure de reconnaissance mutuelle permet l'obtention d'une **AMM identique dans plusieurs Etats Membres en partant d'une AMM initiale** obtenue dans un Etat Membre nommé **Etat Membre de Référence (RMS)**. Les autres Etats Membres, nommés **Etats Membres Concernés (CMS)** dans lesquels le médicament est destiné à être commercialisé reconnaissent alors l'évaluation de l'Etat Membre de Référence.

La procédure par reconnaissance mutuelle est **obligatoire** pour l'ensemble des médicaments disposant déjà d'une AMM et destinés à être commercialisés dans plus d'un Etat Membre.

La procédure de reconnaissance mutuelle peut être décomposée en 2 phases :

➤ **La phase nationale :**

La demande d'AMM via la procédure de reconnaissance mutuelle est d'abord soumise à l'Etat Membre nommé comme RMS. Une évaluation nationale a alors lieu et dure 210 jours. À la suite de cette évaluation, le RMS prépare le rapport d'évaluation (ER) dans les 90 jours.

➤ **La phase européenne :**

La phase européenne fait suite à la phase nationale. Au cours de cette étape, les CMS doivent publier leurs commentaires sur le rapport d'évaluation du RMS dans un délai de 90 jours. En cas d'accord, l'AMM est alors accordée dans les 30 jours qui suivent. En cas de désaccord,

notamment en raison d'un risque potentiel pour la santé publique, le CMDh intervient et évalue la question relative au risque de santé publique. S'ils ne sont toujours pas d'accord, l'EMA est alors immédiatement informée et se met en place un « referral » (référé) suite auquel la décision finale de l'EMA se prononce sur l'octroi ou non de l'AMM.

3.2.3 La procédure décentralisée

La procédure décentralisée permet l'obtention d'une **AMM simultanément dans plusieurs Etats Membres choisis par le demandeur**. La procédure décentralisée est comparable à la procédure de reconnaissance mutuelle mais comprend **deux différences majeures** : le médicament faisant l'objet de la procédure ne dispose d'aucune AMM déjà obtenue dans l'Union Européenne et le dossier de demande d'AMM est soumis simultanément dans l'ensemble des Etats Membres avec une évaluation par le RMS ainsi que la publication d'un rapport d'évaluation dans les 120 jours. La phase européenne de la procédure décentralisée est la même que pour une MRP.

Les critères de **qualité, d'efficacité** et de **sécurité** sont **harmonisés au niveau européen**, ce qui permet aux autorités compétentes de prendre en compte des critères identiques dans leur décision d'octroi ou non de l'AMM.

Lorsque l'AMM est octroyée, celle-ci est valable pour une **durée initiale de 5 ans** et peut être **renouvelée**. L'AMM correspond à un dossier constitué de plusieurs documents :

- Une décision d'octroi d'AMM.
- Des annexes de l'AMM :
 - Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP – annexe I).
 - L'étiquetage (annexe IIIA).
 - La notice d'information du patient (annexe IIIB).

Quelle que soit la procédure d'enregistrement utilisée, d'après les **articles L.5121-9 et l'article R. 5121-47 du CSP**, l'AMM peut faire l'objet, à tout moment, d'une suspension ou d'un retrait si :

- Les informations fournies lors de la demande d'AMM sont incorrectes ou n'ont pas fait l'objet d'une modification en fonction des données scientifiques reconnues.
- Les conditions envisagées dans l'AMM ne sont pas ou ne sont plus remplies.

- Les informations produits (l'étiquetage ou la notice) du médicament ne sont pas conformes.
- Les demandes complémentaires formulées par l'AMM ne sont pas accomplies.

En cas de **retrait**, de **suspension**, de **modification** d'AMM, ou de **refus** de l'ANSM d'accorder une AMM, le titulaire de l'AMM aura pour obligation de **rendre public, sans délai, toute décision**.

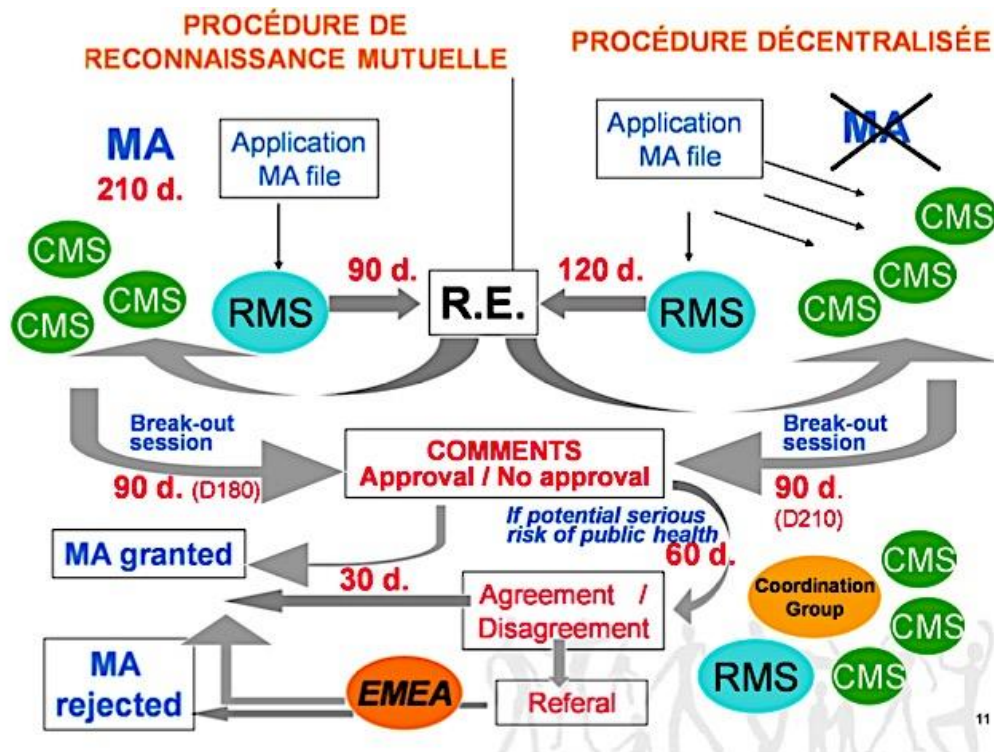


Figure 9 : Les procédures de demande d'AMM RMP et décentralisée (78)

II. La post-commercialisation du médicament

La surveillance post-commercialisation est la pratique de la **surveillance de la sécurité d'un médicament après sa mise sur le marché**, lorsque celui-ci est à disposition des professionnels de santé et des patients qui doivent respecter les recommandations fixées par l'AMM. Il s'agit d'une étape importante correspondant à la **phase IV ou pharmacovigilance** du produit. Cette surveillance permet notamment **d'affiner**, de **confirmer** ou **d'infirmer** la **sécurité** d'un médicament au cours de son utilisation dans la population générale et dans la **vie réelle**. En effet, si les essais cliniques suivent un protocole assurant aux médicaments une bonne validité interne, c'est-à-dire que les résultats obtenus sont valables pour l'échantillon de patients inclus dans l'essai, leur validité externe, c'est-à-dire savoir si les résultats obtenus dans l'échantillon

de patients peuvent être généralisés et extrapolés à la population au sein de laquelle est issu cet échantillon, est plus difficile à évaluer. Par conséquent, les essais cliniques sont considérés comme étant insuffisants pour définir la sécurité et l'efficacité des produits de santé dans la population générale, il est donc nécessaire de suivre les médicaments une fois commercialisés.

1. La garantie de la sécurité

Afin d'assurer la sécurité des patients, après sa commercialisation, le médicament fait l'objet d'une **surveillance continue**.

De façon à analyser les effets indésirables connus ou imprévisibles et nouvellement identifiés, le **rapport bénéfice/risque** du médicament est évalué **continuellement** par l'intermédiaire de systèmes de vigilance et de réseaux régionaux de pharmacovigilance. En cas de **suspicion** de risque pour la santé publique, une **décision de police sanitaire** peut être prise et appliquée, se présentant sous la forme d'une **restriction** ou d'une **modification** des indications de l'AMM.

Certains médicaments font notamment l'objet d'une **surveillance renforcée** ou d'un **suivi** dans le cadre d'un **plan de gestion des risques**. En effet, au cours de l'année **2005**, le dispositif de **PGR** est mis en place. Ce dispositif permet de connaître plus précisément la sécurité d'utilisation des médicaments dans la vie réelle. Le PGR sera développé par la suite.

En parallèle, l'ANSM recueille et traite les divers signalements d'erreurs et de risques d'erreurs médicamenteuses.

Un système de **réévaluation systématique des anciennes AMM**, a été élaboré, en s'appuyant sur les connaissances relatives aux risques, aux bénéfices, ainsi qu'aux progrès thérapeutiques.

Afin de suivre la sécurité d'emploi des médicaments dans la vie réelle, l'ANSM réalise des **études de pharmaco-épidémiologie**, en lien avec la CNAMTS. Le titulaire d'AMM peut se voir demander la réalisation **d'études d'efficacité** dans les conditions réelles d'utilisation du médicament. L'ANSM se charge également du respect des **recommandations** de prise en charge émises pour chaque pathologie et assure l'organisation scientifique ainsi que le financement de la **recherche publique indépendante** axée sur la sécurité des patients après la commercialisation des médicaments.

Le titulaire d'AMM ou les autorités de santé peuvent être à l'origine de la mise en place **d'études post-autorisation** de mise sur le marché, appelées études **PASS : étude de sécurité** et **PAES : étude d'efficacité**. Ces études sont initiées dans le but **d'identifier**, de **caractériser**, de **quantifier** un risque susceptible d'être lié à un médicament, de confirmer le profil de sécurité du médicament ou d'interpréter l'efficacité des **mesures de minimisation des risques** mises en place.

Par ailleurs, durant la phase de post-commercialisation du médicament, le titulaire d'AMM peut étudier de nouvelles indications thérapeutiques, susceptibles de conduire à une nouvelle demande d'AMM.

Concernant les aspects relatifs à la **qualité**, l'ANSM effectue des **opérations de contrôle** dans les laboratoires et vérifie la qualité des produits finis ainsi que des substances actives, mène des inspections sur le terrain de façon à assurer le respect, par les différents opérateurs et qualitatifs, des **bonnes pratiques de fabrication (BPF)** et de **distribution (BPD)** telles qu'elles sont définies. Grâce à ces inspections sur les sites et les divers signalements effectués, l'ANSM décèle les défauts qualité et met en place des mesures appropriées telles que des **retraits de lot et des messages d'alerte**.

Les industriels ont pour obligation d'informer l'ANSM des interdictions, restrictions ou arrêts de commercialisation imposés dans d'autres pays à un médicament commercialisé sur le marché français.

2. La surveillance du marché

Parmi ses diverses activités, l'ANSM agit également au niveau du **contrôle du circuit de distribution** des médicaments. Ce circuit peut voir apparaître des dysfonctionnements tels que des difficultés d'approvisionnement, des arrêts de commercialisation, une insuffisance de stocks ou encore des problèmes de transport.

Il est essentiel et nécessaire d'anticiper et de gérer toute éventuelle rupture de stock, notamment dans le cas des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, qui sont indispensables et/ou sensibles et dont les conséquences de l'indisponibilité peuvent se révéler être importantes voire dramatiques pour le traitement des patients. Face à ces difficultés, l'ANSM recherche et met en place des solutions.

Afin de **lutter contre la contrefaçon et la falsification** des médicaments, l'ANSM apporte son expertise, à l'échelle nationale et internationale.

3. Le contrôle de la publicité

De façon générale, la publicité des médicaments et des produits de santé doit répondre aux critères suivants :

- La publicité doit présenter le produit de façon objective.
- La publicité doit favoriser le bon usage du produit.
- La publicité ne doit pas être trompeuse, ni porter atteinte à la protection de la santé publique.
- La publicité doit respecter les autorisations délivrées par les autorités de santé.

Qu'il s'agisse de **publicité destinée aux professionnels de santé ou au grand public**, la publicité pour les médicaments fait l'objet d'un **contrôle a priori**.

Dans le but d'obtenir l'autorisation d'utiliser ses documents promotionnels, le laboratoire pharmaceutique doit effectuer une **demande de visa auprès de l'ANSM**.

Il existe deux types de visas :

- Les visas PM pour la publicité destinée aux professionnels de santé.
- Les visas GP pour la publicité destinée au grand public.

La publicité pour les médicaments destinée au **grand public** n'est autorisée que pour les médicaments **non soumis à prescription médicale obligatoire et non remboursables** par les régimes obligatoires d'assurance maladie.

En cas de manquement aux critères énoncés ci-dessus, l'ANSM se devra de **refuser** la demande de visa. L'ANSM peut également **interdire la publicité** pour un médicament faisant l'objet d'une **réévaluation**.

4. Le partage de l'information

4.1 Les laboratoires pharmaceutiques

Différents acteurs interviennent dans le processus de partage de l'information.

Les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de procéder à la **rédaction des informations produit** correspondant aux **annexes de l'AMM**, à savoir le **RCP**, la **notice**, et l'**étiquetage** des médicaments.

Pour ce faire, des feuilles de style respectant le modèle européen en vigueur sont disponibles sous forme de **template** sur le site de l'**EMA** (Site EMA - QRD Template). Les informations produit doivent obligatoirement respecter ces templates, de façon à permettre l'extraction et la publication des annexes sur diverses bases de données publiques tels que **le Répertoire des Médicaments et la Base de Données Publiques Des Médicaments**.

4.1.1 Le bon usage du médicament

Le bon usage du médicament correspond à la prise d'un médicament adapté, à une dose ajustée, par un patient diagnostiqué.

Les entreprises pharmaceutiques doivent **veiller au bon usage** des médicaments. Pour ce faire, elles agissent à différents niveaux, notamment via la **publicité**, les **annexes de l'AMM** et **l'information médicale**.

4.1.1.1 Le Résumé des Caractéristiques du Produit

Le **RCP** représente une synthèse du dossier d'AMM et constitue l'une des trois annexes validées par les autorités de santé au cours de la procédure d'enregistrement du médicament. Cette information produit est élaborée selon des **normes réglementées** définies et peut être considérée comme une « carte d'identité » du médicament. Le RCP peut servir de **référentiel pour les professionnels de santé** prescrivant et délivrant des médicaments. Le contenu du RCP **évolue continuellement** au cours du cycle de vie du médicament, après sa mise sur le marché, en fonction des nouvelles données acquises relatives au produit.

4.1.1.2 La notice

La notice constitue l'une des trois annexes de l'AMM validée par les autorités de santé au cours de la procédure d'enregistrement du médicament. Elle correspond à un document destiné plus particulièrement aux **patients**, contenue dans la boîte du médicament, et décrit notamment le nom de la spécialité, le dosage, la forme pharmaceutique, les indications thérapeutiques, les contre-indications, les précautions d'emploi ainsi que les interactions médicamenteuses, la posologie, le mode et la voie d'administration et la description des effets indésirables.

La notice de chaque médicament contient obligatoirement les **six rubriques** suivantes :

1. Qu'est-ce que ce médicament et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ce médicament ?
3. Comment utiliser ce médicament ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ce médicament ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

L'article 59 (3) de la directive européenne 2001/83/CE (amendée par la directive 2004/27/CE) a instauré l'impératif d'un **test de lisibilité** de la notice des médicaments dans les demandes d'AMM. (80) Depuis le **30 octobre 2005**, cette mesure est applicable pour les procédures européennes ; par application du **décret de transposition de la directive en droit français n°2008-435 du 6 mai 2008**, cette mesure est applicable depuis le **7 mai 2008** pour les procédures nationales. (81)

4.1.1.2.1 Test de lisibilité (82)

La **qualité** de la notice d'un médicament est corrélée à la **présentation graphique** et au choix du **libellé des informations**. Ces deux facteurs essentiels doivent être étudiés rigoureusement avant la soumission des notices aux tests de lisibilité. Le test de lisibilité a pour objectif principal l'identification des **points imprécis** de la notice, ainsi que la validation des éventuelles **modifications** à apporter afin d'en améliorer la lisibilité. La pertinence des propositions de modification doit être confirmée par le constat d'une évolution positive des réponses après modification.

La version de la notice soumise au test de lisibilité est celle qui est fournie dans le dossier de demande d'AMM, de renouvellement d'AMM, ou qui correspond à une version intégrant les

propositions de modifications déjà soumises aux autorités de santé ou pour lesquelles la soumission est programmée rapidement, notamment, dans le cadre d'une demande de modification de l'information.

Le **libellé des informations** fournies dans la notice doit être **compréhensible du grand public** et permettre le **bon usage** du médicament. Le style rédactionnel est précautionneusement choisi de façon à :

- Proscrire tout langage complexe ainsi que le jargon médical.
- Retranscrire l'ensemble des informations en langage courant non spécialisé.
- Associer les noms chimiques des substances, notamment dans la section concernant les interactions médicamenteuses, à une explication claire des différents effets.
- Citer les effets indésirables avec un libellé compréhensible par les patients, et les associer au terme médical correspondant.
- Exposer les risques aux patients ainsi que les précautions d'emploi à respecter. En effet, les explications comprenant les fréquences d'apparition des effets indésirables permettent aux patients de replacer les risques dans un certain contexte.
- Fournir aux patients des informations pouvant être aisément mises en application, notamment en cas d'urgence.

En ce qui concerne la méthode utilisée pour réaliser le test, il est essentiel de veiller à ce que les **messages relatifs à la sécurité d'emploi soient correctement identifiés**. Cette première étape doit être effectuée en étroite collaboration entre le laboratoire pharmaceutique et le prestataire menant le test.

Les messages relatifs à la sécurité d'emploi sont adaptés en fonction de la substance active.

Les participants au test doivent être le reflet du sex-ratio ainsi que des tranches d'âge de la future population cible du médicament.

Les participants ne doivent pas obligatoirement être atteints de la maladie traitée par le médicament.

Il est important de noter que les professionnels de santé, les infirmiers, les étudiants en médecine ou en pharmacie ainsi que les personnes travaillant en pharmacie et les autres personnels de soins ne sont généralement pas éligibles. De plus, les personnes connaissant bien

le médicament concerné (professionnels de santé, patients ayant déjà été traités par le médicament) ne sont généralement pas adaptées pour un test de lisibilité mais elles peuvent tout de même fournir de précieux conseils au cours de la phase pilote.

Les questions posées doivent couvrir l'ensemble des messages clés de la notice, notamment ceux relatifs à la sécurité d'emploi (sections 1 à 4 de la notice.)

Les principaux points clé de la notice sont évalués par une vingtaine de questions spécifiques, randomisées. Toute question doit répondre aux critères de réussite établis au préalable. Dans le cas où le nombre de bonnes réponses à une question est insuffisant, la section correspondante sera modifiée dans la notice et le test devra être répété avec un minimum de dix nouveaux participants.

Un complément comprenant quelques questions qualitatives sera effectué, de façon à recueillir les impressions générales des sujets sur la facilité d'utilisation et de compréhension de la notice, ainsi que sur sa présentation.

Dans certains cas, lorsque l'on fait référence à un test validé sur la notice d'un autre médicament, il est possible de ne pas réaliser de test de lisibilité complet sur une notice. Nous parlons alors de « **bridging** », dont les recommandations ont été publiées à l'échelle européenne par le **CMDh en octobre 2007**. (83)

La notice déjà testée et validée est alors appelée « notice mère » et la notice qui y fait référence est nommée « notice fille ».

Le **bridging** est justifié lorsque les **notices mère et fille** sont rapportées à des médicaments appartenant à la **même classe pharmacothérapeutique**, notamment lorsqu'elles revendiquent la même indication thérapeutique, dont la pharmacodynamie et la pharmacocinétique sont relativement équivalentes, et dont les messages de sécurité sont semblables.

Dans le cas où les **contenus comparés des notices mère et fille** révèlent le fait que certains **messages clés**, notamment relatifs à la **sécurité, différent**, il est alors nécessaire d'apporter un **complément** au test de lisibilité de la notice mère, de façon à s'assurer que les patients seront en capacité de comprendre et d'utiliser de façon correcte les informations de la notice fille.

L'objectif du test de lisibilité est que 90 % des adultes sachant lire et écrire soient capables de trouver les informations dans la notice et que 90 % d'entre eux soient capables de les comprendre.

Le décret n°2008-435 du 6 mai 2008 prévoit que l'ensemble des médicaments doivent disposer de notices validées par des tests de lisibilité réalisés auprès des potentiels consommateurs. (84) Il est donc obligatoire de soumettre un test de lisibilité lors de toute demande d'AMM. Concernant les médicaments bénéficiant déjà d'une AMM à la date de parution du présent décret, le test doit être soumis lors du renouvellement de l'AMM.

4.1.1.3 Le conditionnement secondaire

Afin de permettre l'accès aux différentes informations aux personnes **malvoyantes**, les laboratoires pharmaceutiques doivent, depuis l'année **2009**, inscrire sur le conditionnement secondaire de l'ensemble des médicaments, le **nom**, le **dosage** et la **forme pharmaceutique** en **braille**. Le cas échéant, les laboratoires doivent fournir des notices appropriées pour ces personnes.

En **Février 2018**, afin de limiter les risques **d'erreurs médicamenteuses**, l'ANSM a publié de nouvelles **recommandations** relatives à **l'étiquetage** des médicaments, préconisant l'amélioration de la lisibilité des différentes informations telles que la DCI. (85)

4.1.1.4 L'information médicale

Les laboratoires disposent d'un **service d'information médicale**, à destination des patients et des professionnels de santé.

L'information médicale se définit par la **communication écrite ou orale**, accompagnée le cas échéant de tout document non publicitaire, nécessaire pour répondre à une **question précise** sur un produit de santé particulier et apporter les réponses appropriées en matière de **bon usage** des médicaments et des autres produits de santé. L'information médicale n'est **pas proactive** et répond à une question précise d'un professionnel de santé ou d'un particulier. Elle n'est pas délivrée lors d'une interaction contenant un caractère promotionnel.

Pour les personnes se livrant à une information médicale de terrain (Médical Science Liaison : MSL), les demandes de contacts aux professionnels de santé contribuent uniquement à donner des informations médicales n'ayant pas de caractère promotionnel.

4.2 Les autorités de santé

Au cours du cycle de vie du médicament, l'information des professionnels de santé et des patients représente une activité centrale de l'ANSM. Pour ce faire, l'ANSM, la HAS et l'Assurance maladie ont établi la **base de données publique des médicaments**, en ligne depuis l'année **2013**.

Sur le site internet de l'ANSM, plusieurs bases de données et référentiels sont disponibles, telles que le **répertoire des médicaments**, le **registre des essais cliniques**, la **Pharmacopée**, le **répertoire des spécialités génériques**, la liste des médicaments disponibles sous **ATU** et les **protocoles d'utilisation thérapeutiques** associés.

L'ANSM rassemble également les informations venant des industriels sur les **ruptures de stock**, **retraits de lots**, **problèmes d'approvisionnement**, **problèmes de sécurité** et en assure le **relais** auprès des professionnels de santé concernés sur son site et par le service quotidien **ANSM-info**. (<https://ansm.sante.fr/>)

L'Agence produit régulièrement des **rapports d'expertises** concernant des produits ou classes thérapeutiques, diffuse des **Points d'information** et des **questions/réponses** pour les patients et professionnels de santé.

Elle assure la transparence des travaux des instances dont les avis fondent les décisions administratives.

4.3 Les professionnels de santé

Dans la relation médecin-malade, le médecin est chargé de tout mettre en œuvre de façon à permettre à son patient de faire ses **choix de manière éclairée**.

L'article L. 1111-2 du CSP précise le contenu de l'information qui doit être délivrée au patient. En effet, le législateur prévoit que le médecin prescripteur donne au patient des informations relatives à : (86)

- Son état de santé et la probable évolution de celui-ci.
- La nature ainsi que les conséquences du traitement proposé.
- Les risques normalement prévisibles du traitement proposé.
- Les conséquences probables en cas de refus de la thérapeutique.
- Les autres alternatives thérapeutiques.

L'information relative aux **risques et aux effets indésirables** potentiels est **complexe** car le médecin prescripteur doit faire concilier **l'obligation d'informer loyalement le patient**, et le souhait de le **protéger d'une angoisse** quasiment inévitable liée aux divers effets indésirables susceptibles d'être ressentis.

Pour cette raison, le législateur cite les risques qualifiés de « fréquents ou graves normalement prévisibles ». Cette rédaction peut se comprendre comme l'obligation pour le prescripteur d'informer son patient de l'ensemble des risques fréquents, quel que soit le niveau de gravité, ainsi que de l'ensemble des risques graves, y compris non fréquents, dès lors que leur apparition est prévisible, ce qui signifie qu'il s'agit d'un risque connu, et qui ne relève pas complètement de l'hypothèse.

4.4 Les associations agréées de patients

La **loi n° 2002-303 du 4 mars 2002, dite loi Kouchner**, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé a reconnu un droit collectif de **représentation des usagers dans le système de santé**. (87) Cette représentation des usagers est considérée comme l'un des éléments constitutifs de la **démocratie sanitaire**. La mise en place de cette loi permet aux **associations agréées de patients** ayant une activité dans le domaine de la santé de **représenter les usagers** et de participer au système de santé en mandatant leurs membres dans différentes instances, au niveau régional, national ainsi que dans les établissements de santé. **L'article L. 1114-1 du CSP** régit, depuis cette loi, les associations agréées de patients, fondement de la représentation institutionnelle des usagers du système de santé. (88) En **2005**, les articles **R. 1114-1 et suivants du CSP** fixent les modalités d'application de cette loi. (89)

La **loi n° 2015-1776 du 28 décembre 2015** (90) relative à l'adaptation de la société au vieillissement et la **loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016** (91) de modernisation de notre système de santé ont permis de renforcer le dispositif de reconnaissance du rôle des associations d'usagers du système de santé.

Les associations agréées de patients ont pour rôle **d'informer** et de **former** les représentants des usagers qu'elles mandatent dans les différentes instances hospitalières et de les **soutenir** dans l'exercice de leurs différentes missions.

D'après les **articles L 1114-1 et R 1114-2 du CSP**, l'agrément est attribué aux associations de patients sur la base des trois critères suivants : (92)

- L'association doit présenter une activité effective et publique depuis au moins 3 ans en faveur de la défense des droits des personnes malades et usagers du système de santé.
- L'association est tenue à la conduite d'actions de formation et d'information.
- L'association doit être représentative et indépendante.

Les associations agréées de patients représentent les patients et les usagers du système de santé et défendent leurs **intérêts**. L'objectif de ces associations est de **renforcer la démocratie sanitaire et la participation des usagers du système de santé**.

Dans le cadre de la loi de modernisation de notre système de santé, le mois de mars 2017 marque la naissance de l'Union Nationale des Associations Agréées d'usagers du Système de Santé (UNAASS).

Plusieurs changements notables ont récemment vu le jour, et notamment la possibilité pour les associations de familles, de patients et d'usagers d'avoir recours à une **action de groupe** menée dans le domaine de la santé. Le **décret d'application de la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016** de modernisation de notre système de santé constitue une véritable avancée législative en matière de **prise en compte de la parole des patients** pour la gestion de la **sécurité sanitaire**. Depuis la parution de ce décret, les associations agréées de patients sont amenées à jouer un rôle important dans le cadre des actions de groupe menée dans le domaine de la santé. L'UNAASS a pour objectif de former ses adhérents afin notamment de consolider la légitimation des éventuelles interventions.

Cette loi prévoit notamment la possibilité **d'indemnisation des préjudices** corporels subis par plusieurs usagers du système de santé placés dans une situation similaire ou identique. Il est important de noter que les **préjudices subis doivent avoir pour cause commune le manquement d'un professionnel de santé et doivent impliquer un produit de santé**. Le CSP dresse une liste non exhaustive des produits.

III. Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (94)

Afin de faciliter l'exécution des activités relatives à la pharmacovigilance par les Etats Membres de l'Union Européenne, l'**EMA** a élaboré, en collaboration avec les **autorités compétentes des Etats Membres** et en application des dispositions de **l'article 108 bis de la directive 2001/83/CE**, des **lignes directrices** en matière de **bonnes pratiques de pharmacovigilance**, à destination des autorités compétentes et des titulaires d'AMM, les « good pharmacovigilance practices » ou Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Ces BPPV ont été **révisées en février 2018**.

1. Définition des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la **surveillance**, **l'évaluation**, la **prévention** et la **gestion du risque d'apparition d'effet indésirable** lié à l'utilisation des médicaments et produits de santé tels que ceux mentionnés aux **articles L.5121- 1 et R.5121-150 du CSP**.

Cette activité s'applique aux **médicaments** disposant d'une AMM délivrée soit par la **Commission Européenne** pour les médicaments ayant fait l'objet d'une procédure centralisée, soit par le **Directeur Général de l'ANSM** pour les médicaments ayant fait l'objet d'une procédure nationale, d'une procédure de reconnaissance mutuelle, d'une procédure décentralisée, ainsi que pour les médicaments sous **RTU** ou sous **ATU**.

Les **divers acteurs** cités à **l'article R.5121-153 du CSP**, c'est-à-dire les professionnels de santé, les CRPV, les entreprises ou organismes exploitant les médicaments ainsi que les patients et les associations de patients sont impliqués dans les activités de pharmacovigilance, coordonnées par l'ANSM. Au **niveau national**, le système de pharmacovigilance s'appuie sur le réseau des **CRPV** ainsi que sur les autres réseaux de vigilance, situés sur l'ensemble du territoire national de façon à favoriser les échanges entre les professionnels de santé et les divers déclarants.

La pharmacovigilance fait également l'objet d'un **processus d'harmonisation** en s'inscrivant dans le **cadre européen**. Elle s'appuie sur la responsabilité des Etats Membres, à l'échelle nationale. Ce réseau de **systèmes nationaux** est coordonné par :

- Le Comité des Médicaments à Usage Humain : CHMP siégeant au niveau de l'EMA.
- Le groupe de coordination impliqué dans les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées : CMDh.

- Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance : PRAC siégeant au niveau de l'EMA. Le PRAC a été institué par la directive 2010/84/UE et est en charge d'émettre des recommandations aux CHMP ainsi qu'au CMDh sur l'ensemble des questions relatives à la gestion du risque de façon à assurer les bénéfices des médicaments.

Au niveau de ce réseau national, les **Etats Membres** se chargent du recueil, de l'enregistrement et de l'évaluation des informations relatives à la pharmacovigilance ; de la transmission de la connaissance des effets indésirables à l'EMA via la base de données européenne de pharmacovigilance « EudraVigilance ».

Les différents systèmes d'échange d'informations et mesures décisionnelles de l'Union Européenne ont connus des **évolutions législatives et réglementaires** successives, ce qui permet **l'amélioration de la communication** ainsi que de la **collaboration** entre les diverses autorités compétentes des Etats Membres. En effet, l'instauration de **procédures d'évaluation unique** applicables à l'ensemble de l'Union Européenne telles que l'évaluation des effets indésirables ou encore celle des **rapports périodiques actualisés de sécurité** (PSUR) ont permis d'améliorer les alertes et **d'harmoniser** l'adoption des mesures utiles.

D'autre part, **l'OMS** et les autres **autorités de santé** ont entrepris une **collaboration internationale**.

Afin d'assurer un suivi optimal des médicaments commercialisés et de sécuriser leur utilisation auprès des patients, les bonnes pratiques de pharmacovigilance, révisées en février 2018, permettent de définir la façon dont les professionnels de santé, les CRPV, les autorités sanitaires ainsi que les entreprises titulaires d'AMM ou exploitant un médicament doivent remplir les obligations qui leur incombent. Les BPPV déterminent également le rôle des patients et associations de patients en matière de pharmacovigilance. Il est indispensable de prendre en compte ces BPPV lors de la mise en place d'un système de pharmacovigilance en adéquation avec les dispositions des GVP disponibles sur le site de l'EMA.

2. Les différents intervenants : rôles et missions

2.1 L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé : ANSM

2.1.1 Principes généraux

L'ANSM se charge de veiller à la sécurité d'utilisation des médicaments et à leur bon usage.

Pour ce faire, elle assure la mise en œuvre du **système national de pharmacovigilance** de façon à effectuer **l'évaluation scientifique** des informations, de réfléchir aux options de **prévention** ou de **réduction des risques** et, le cas échéant, de prendre les **mesures appropriées**. L'ANSM veille également au respect des procédures adoptées pour la surveillance des médicaments. **Tous les deux ans**, une **évaluation périodique** des systèmes de pharmacovigilance est réalisée. Les résultats de cette évaluation sont ensuite transmis à la Commission Européenne.

Par ailleurs, l'ANSM **collabore** avec l'EMA et les autres autorités compétentes des Etats Membres de façon à assurer la **surveillance** des médicaments dans l'ensemble de l'Union Européenne.

L'ensemble des missions de l'ANSM relatives à la pharmacovigilance est effectué conformément à la réglementation en vigueur.

2.1.2 Recueil et gestion des données de pharmacovigilance

Comme indiqué dans le **module VI des GVP**, l'ANSM se charge de **recueillir et de centraliser** les données relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à l'utilisation d'un médicament. Ces diverses données proviennent notamment :

- Des CRPV via la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).
- Des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance : CEIP-A.
- Des titulaires d'AMM et des exploitants de médicaments via la base européenne de données « EudraVigilance ».
- De la Commission Européenne.
- De l'EMA.
- Des Etats Membres.
- Des divers partenaires institutionnels (DGS, HAS, SPF, INCA, ARS, etc...).

- De l'OMS.

Après avoir procédé au recueil des effets indésirables susceptibles d'être dus à l'utilisation d'un médicament, l'ANSM se charge de **transmettre à « EudraVigilance »** :

- Tout effet indésirable grave survenu en France, dans les 15 jours, à compter de sa réception.
- Tout effet indésirable non grave, dans les 90 jours, depuis le 22 novembre 2017.

De plus, l'ANSM recueille également les informations relatives aux risques et modalités d'utilisation susceptibles d'impacter la sécurité du médicament, notamment :

- Les informations relatives aux utilisations non conformes au bon usage du médicament.
- Les informations relatives aux erreurs d'utilisation du médicament.
- Toute information nouvelle susceptible d'influencer l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament.
- Les informations relatives aux interdictions ou restrictions prévues aux articles L.5121-9-2 et L.5121-9-4 du CSP, établies par l'autorité compétente de tout pays.

Les titulaires d'AMM et les exploitants de médicaments doivent transmettre à l'ANSM l'ensemble des **informations relatives à la sécurité**, conformément aux procédures réglementaires en vigueur, notamment les **PSUR**, les systèmes et **PGR**, les **résumés des systèmes de pharmacovigilance** et une copie du **dossier permanent du système de pharmacovigilance (PSMF)** - lorsque celle-ci le demande - , les **résultats des diverses études** (comme par exemple les résultats des études de sécurité et d'efficacité post-autorisation), ainsi que toute les études jugées intéressantes pour l'évaluation de la balance bénéfice/risque des médicaments.

À tout moment, le **Directeur Général de l'ANSM** a le pouvoir de demander aux titulaires d'AMM et aux exploitant de médicaments, de **transmettre l'ensemble des données démontrant que le rapport bénéfice/risque** du médicament est toujours **favorable** ainsi que les informations concernant le volume des ventes, l'état des stocks, le volume et les pratiques des prescriptions et d'utilisation.

2.1.3 Le traitement des données

Après avoir reçu l'ensemble de ces informations, l'ANSM les **analyse** dans le but de **confirmer** un signal, de **déterminer** si de nouveaux risques ont été identifiés, si les risques déjà connus ont **évolué** et si ces différents risques ont une **incidence sur la balance bénéfique/risque** des médicaments de façon à pouvoir prendre les mesures qui s'imposent.

L'ANSM peut **adjoindre** les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients au suivi des déclarations de cas de pharmacovigilance. Elle peut également adjoindre les titulaires d'AMM et exploitants de médicaments ayant déclaré un effet indésirable au suivi de cette même déclaration, leurs demander des informations complémentaires ainsi que les associer à la détection de possibles doublons dans la base européenne de données « EudraVigilance ».

D'après les **modules VI et IX des GVP et le règlement UE n°520/2012 du 19 juin 2012**, l'ANSM procède à l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables et vérifie les informations enregistrées dans la BNPV et la base de données « EudraVigilance ». Pour ce faire, elle collabore avec l'EMA et les Etats Membres pour **contrôler et analyser** les informations collectées dans cette base de données.

D'autre part, l'ANSM encourage la réalisation **d'études post-autorisation** relatives à la **sécurité** par des structures académique.

Dans le cadre du **PGR** des médicaments, l'ANSM valide le format, le contenu ainsi que le plan de communication des **mesures additionnelles de réduction du risque**. Elle peut demander d'adapter ces mesures additionnelles en fonction de l'organisation des soins au niveau national. L'ANSM contrôle la mise en application des mesures de réduction des risques adoptées dans les PGR ainsi que leur impact.

2.1.4 L'adoption de mesures

En matière de Santé Publique, l'ANSM adopte les mesures qui s'imposent dans le but de **prévenir les risques ou de les réduire** de façon à assurer la sécurité d'utilisation des médicaments dans le respect des procédures européennes et nationales en vigueur.

Le Directeur Général de l'ANSM peut exiger toute **inspection** destinée à vérifier la **conformité du système de pharmacovigilance à la réglementation en vigueur**.

D'après les **articles L.5121-8, L.5121-8.1, R.5121-36-1, R.5121-37-2, R.5121-37-3 du CSP**, le Directeur Général de l'ANSM peut imposer, au moment de l'octroi de l'AMM ou postérieurement à sa délivrance, la **réalisation de conditions ainsi que la mise en place d'études**.

En s'appuyant sur le **module X des GVP**, le Directeur Général de l'ANSM peut proposer **l'inscription sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée**. Il peut également demander de **modifier** les termes de l'AMM et notamment le **RCP** et la **notice** ainsi que de modifier le **conditionnement, l'étiquetage** et les **conditions de prescription et de délivrance**. De plus, le Directeur Général de l'ANSM peut demander la mise en place de **mesures additionnelles de réduction des risques**. D'après les **articles L. 5121-9 et R. 5121-47 du CSP**, il dispose aussi du pouvoir de **suspension et de retrait de l'AMM** ainsi que du pouvoir de suspension de l'utilisation d'un médicament autorisé via la procédure centralisée d'AMM en application des dispositions de **l'article R. 5121-49** du même code.

Lorsque l'ANSM constate l'apparition de **nouveaux risques, l'évolution de risques connus** et/ou des **modifications du rapport bénéfice/risque**, elle doit informer l'EMA, les titulaires de l'AMM et exploitants des médicaments.

Toutes les mesures envisagées aux fins d'initier une **procédure d'arbitrage** de l'UE doivent être transmises par l'ANSM à l'EMA, à la Commission Européenne ainsi qu'aux Etats Membres, dans les meilleurs délais.

L'ANSM s'occupe de la **communication** relative à la **pharmacovigilance** auprès des professionnels de santé, du grand public, des autres institutions, des titulaires d'AMM et des exploitants des médicaments en accord avec les modalités mentionnées au **chapitre 7** « Bonnes pratiques de communication sur la sécurité d'emploi des médicaments » des **BPPV**.

L'ANSM veille à la **transparence** de ces activités.

Le Directeur Général de l'ANSM peut être à l'initiative d'une procédure de **sanction financière** à l'encontre des titulaires d'AMM et des exploitants de médicaments qui ne respectent pas les obligations qui leur incombent en matière de pharmacovigilance, dans les conditions prévues aux **articles L. 5312-4-1, L. 5471-1 et R. 5312-1 du CSP**. Les montants de ces sanctions sont fixés, en fonction du chiffre d'affaires réalisé par le laboratoire ou du chiffre d'affaire réalisé pour le médicament ou groupe de médicaments concernés et de la nature des manquements

constatés par l'ANSM. Ce chiffre d'affaire correspond au chiffre d'affaire hors taxe réalisé en France, sans tenir compte de l'exportation. Le montant de la sanction financière est fixé selon les modalités décrites dans les lignes directrices relatives à la méthode de détermination des sanctions financières. (95)

2.2 Les professionnels de santé

2.2.1 Principes généraux

Chaque **professionnel de santé** a pour **obligation** de déclarer tout **effet indésirable** susceptible d'être dû à un médicament porté à sa connaissance au **CRPV** dont il est géographiquement dépendant. Pour ce faire, le site internet de l'ANSM rend disponible la liste précisant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV.

Les déclarations issues des professionnels de santé contribuent à l'identification des risques liés à l'utilisation des médicaments et sont prises en compte dans le système d'évaluation des données de sécurité relatives aux médicaments.

2.2.2 Les professionnels de santé concernés

Tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien ou sage-femme, quel que soit son mode ou son secteur d'exercice, a pour obligation de déclarer tout effet indésirable porté à sa connaissance au CRPV dont il est géographiquement dépendant.

2.2.3 Les effets indésirables

D'après l'**OMS** et la **Communauté Européenne**, un **effet indésirable** se définit comme « *une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique.* » (96)

Tout effet indésirable, grave ou non, listé ou non dans la notice, susceptible d'être dû à l'utilisation d'un médicament, survenant dans des conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes l'AMM doit faire l'objet d'une déclaration immédiate.

A l'échelle européenne, la définition d'effet indésirable a été élargie et comprend les effets indésirables résultant :

- D'un surdosage.
- D'un mésusage.
- D'un abus.
- D'une erreur médicamenteuse.
- D'une exposition professionnelle.
- D'une interaction médicamenteuse.
- D'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés.
- D'une exposition en cours de grossesse.
- D'une exposition paternelle.
- D'une exposition au cours de l'allaitement.

De plus, doit également être **déclaré au CRPV** :

- Toute exposition à un médicament durant grossesse ou l'allaitement sans apparition d'effet indésirable.
- Toute suspicion d'inefficacité du médicament, notamment avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements destinés à des pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des médicaments ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente.
- Toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à l'utilisation d'un médicament.
- Toute situation que le professionnel de santé juge pertinente de déclarer.

Par ailleurs, en l'absence d'apparition d'effet indésirable, il est possible de **déclarer directement à l'ANSM** :

- Une erreur médicamenteuse potentielle ou avérée, ou tout risque d'erreur.
- Un défaut de qualité d'un médicament, susceptible d'impacter la santé ou la sécurité des patients.

2.3 Les patients et associations de patients

2.3.1 Principes généraux

Depuis la parution du cadre réglementaire introduit par l'article 83 de la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009, dite loi HPST, **les patients et les associations agréées de patients ont la possibilité de signaler** les effets indésirables, les mésusages et les cas d'abus ou d'erreur médicamenteuse au laboratoire concerné ou directement auprès des CRPV dont ils dépendent. Un formulaire spécifique est disponible sur le site de l'ANSM à cet effet.

La **contribution des patients et associations agréées de patients** à la surveillance du risque s'étend du recueil des données aux étapes d'évaluation et de communication. En effet, au cours de l'évaluation, les associations agréées de patients peuvent être invitées afin de faire entendre la voix des patients représentés. A l'échelle européenne, des représentants d'associations de patients sont membres du PRAC.

Par ailleurs, lorsqu'un médicament fait l'objet d'un PGR, les associations agréées de patients peuvent être impliquées dans le système de surveillance renforcée et de minimisation des risques.

Cet élargissement de la possibilité de déclaration des effets indésirables aux patients présente un **double intérêt** :

- **Quantitatif** : de façon à augmenter les sources de données exploitables.
- **Qualitatif** : de façon à apporter d'autres données relatives aux effets indésirables, susceptibles d'échapper aux professionnels de santé.

Les associations agréées de patients et d'usagers du système de santé jouent un rôle dans le processus d'évaluation, de prise de décision et de communication ainsi qu'aux échanges d'informations entre les autorités de santé et les patients, notamment :

- Elles participent aux commissions consultatives et au conseil d'administration de l'ANSM ainsi qu'au comité du PRAC de l'EMA.
- Elles participent, lorsque l'ANSM en formule la demande et dans les cas où elles sont concernées par la commercialisation de médicaments faisant l'objet d'un PGR ou de programme d'apprentissage destinés aux patients, à l'élaboration du dispositif de surveillance ainsi qu'à la mise en place des outils destinés à la réduction du risque.

- Elles transmettent aux autorités de santé les nouvelles informations relatives à la sécurité des médicaments.
- Elles transmettent les informations relatives à la sécurité sanitaire à leurs membres.
- Elles participent à l'élaboration des documents d'information à destination du grand public en accord avec les modalités décrites au chapitre 7 « Bonnes pratiques de communication sur la sécurité d'emploi des médicaments » des BBPV.

Malgré ce double intérêt, la **notion de notification directe par les patients** peut présenter des **limites et certains risques**, notamment de **multiplication des signaux** en effectuant des doublons. De plus, cette notification directe via les patients risque de rendre les **professionnels de santé plus réfractaires** à la notification spontanée.

Néanmoins, il ne faut pas considérer que la notification directe par les patients et par les associations agréées de patients se substitue au dialogue avec les professionnels de santé intervenant dans le parcours de soins. C'est pourquoi **il faut encourager les patients à se rapprocher de ces professionnels de santé pour signaler leur déclaration d'effets indésirables** et, si nécessaire, obtenir une conduite particulière à tenir.

2.4 Les Titulaires d'AMM et exploitants de médicaments

2.4.1 Principes généraux

L'exploitant d'un médicament se définit, d'après **l'article R.5124-2 du CSP**, comme *« l'entreprise se livrant à l'exploitation de médicament, laquelle est réalisée soit par le titulaire de l'AMM, soit pour le compte de ce titulaire par une autre entreprise, soit par l'un et par l'autre. »* (97)

L'exploitant des médicaments doit respecter les activités relatives aux activités de pharmacovigilance sous la **responsabilité du pharmacien responsable** de l'entreprise sur le **territoire national**.

Il est possible que le système de pharmacovigilance établie par l'exploitant sur le territoire national ne représente qu'une partie du système complet de pharmacovigilance mis en œuvre par le titulaire de l'AMM au niveau européen. Dans ce cas, le pharmacien responsable de l'entreprise doit s'assurer de sa capacité à exercer totalement les diverses obligations qui lui incombent en matière de pharmacovigilance.

2.4.2 Les obligations des titulaires d'AMM et exploitants de médicaments

2.4.2.1 Enregistrement des effets indésirables

Selon le **module VI des GVP**, l'exploitant se doit d'instaurer et de conserver une **base de données exploitable** relative aux informations de pharmacovigilance.

En effet, il **enregistre dans la base de données tout effet indésirable susceptible d'être lié à l'utilisation d'un médicament**, ainsi que tout **renseignement** ou demande de renseignement, apparu dans des conditions d'utilisation **conformes** ou **non conformes** aux termes de **l'AMM** du médicament. Les cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, de défaut de qualité d'un médicament ou de médicament falsifié, d'exposition en cours de grossesse avec l'enregistrement du suivi de la grossesse ainsi que des enfants exposés, d'exposition paternelle, d'exposition au cours de l'allaitement, de suspicions de transmission d'agents infectieux, de suspicion d'inefficacité thérapeutique sont également concernés par cette obligation de déclaration.

De plus, le titulaire d'AMM ou l'exploitant du médicament, par la mise en place de procédures appropriées, prévient les cas de **doublons** des cas de pharmacovigilances enregistrés. Il se charge également d'évaluer **l'imputabilité** entre la prise d'un médicament et les effets indésirables suspectés. Il assure un **contrôle qualité** ainsi que la **traçabilité** de ce contrôle. Une attention particulière doit être portée aux **cas graves, inattendus** ou **identifiés dans les PGR** ainsi qu'aux **médicaments sous surveillance renforcée** ou faisant l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance ou d'une procédure de réévaluation de la balance bénéfique/risque. Chaque information transmise oralement doit être consignée par écrit, datée et archivée. Il est de sa responsabilité de vérifier que la sécurité des moyens de conservation, d'archivage et de transmission des données, est garantie.

2.4.2.2 Déclaration des effets indésirables

D'après le **module VI des GVP**, le titulaire d'AMM ou l'exploitant du médicament doit s'assurer de la correcte **transmission** des déclarations d'effets indésirables à la base de données « EudraVigilance ».

2.4.2.3 Système de gestion des risques

Conformément aux modalités décrites au **module V des GVP**, le titulaire d'AMM ou l'exploitant du médicament se charge de la transmission à l'ANSM du PGR décrivant le système de **gestion des risques** élaboré pour le médicament concerné, selon la procédure d'enregistrement concernée ainsi que de la mise à jour de ce PGR.

Le cas échéant, quelle que soit la procédure d'autorisation du médicament, une fois que le PGR a été validé par les autorités compétentes, le titulaire d'AMM ou l'exploitant du médicament doit soumettre pour validation à l'ANSM les projets relatifs aux **mesures de réduction du risque** qui doivent être appliquées sur le territoire national.

2.4.2.4 Etudes de sécurité post-autorisation

Les études de sécurité post-autorisation doivent être réalisées conformément aux dispositions de **l'article R.5121-178 du CSP et du module VI des GVP** ainsi qu'aux dispositions du **module VIII des GVP** en cas d'étude de sécurité post-autorisation.

2.4.2.5 Système de management de la qualité

L'exploitant met en place et maintient un **système qualité** pour l'exécution des activités de pharmacovigilance, conformément aux exigences décrites à **l'article 8 du règlement d'exécution (UE) n°520/2012 et au module I des GVP**, afin d'assurer le bon fonctionnement et la maîtrise efficace de celles-ci.

2.5 Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance : CRPV

2.5.1 Principes généraux

Les **CRPV** correspondent à des structures opérationnelles du réseau national de pharmacovigilance, d'information sur les médicaments et de pharmaco-épidémiologie.

Leurs activités sont effectuées à **différentes échelles** :

- À l'échelle nationale et européenne sous la coordination de l'ANSM.
- À l'échelle régionale sur leur territoire d'intervention sous la coordination des agences régionales de santé (ARS).
- À l'échelle locale au sein des établissements de santé.

En application de l'**article R.5121-160 du CSP**, les CRPV signent des **conventions** avec l'**ANSM** et l'**ARS** leur permettant d'assurer leurs missions.

2.5.2 Les missions des CRPV

La principale mission des CRPV consiste en la **surveillance**, l'**évaluation** et la **prévention** des risques médicamenteux potentiels ou avérés ainsi qu'en la **promotion du bon usage** du médicament.

Il existe **31 CRPV** répartis sur toute la France.

Les CRPV se trouvent au cœur du système de **déclaration** des cas de pharmacovigilance. En effets, ils sont chargés de recueillir et de transmettre les effets indésirables à l'ANSM. Ils sont également dotés d'une mission d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en réalisant les enquêtes de pharmacovigilance ainsi qu'en assurant une évaluation de dossiers.

Ils assurent également une mission d'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les professionnels de santé et en participant à leur formation et en faisant remonter les informations portées à leur connaissance au niveau de l'ANSM (usage abusif, mésusage, produit défectueux...).

IV. La notion de balance bénéfice/risque

Au cours de la phase de recherche et développement, le **rapport bénéfice/risque est évalué en continu** via l'examen des résultats favorables et défavorables d'un médicament de façon à déterminer si les bénéfices sont supérieurs aux risques dans une indication spécifique.

Lors de la réception du dossier de demande d'AMM, l'ANSM évalue le rapport bénéfice/risque du médicament en prenant en considération les différentes **données probantes** relatives à l'**innocuité** et l'**efficacité**, ainsi que d'autres facteurs, notamment la **nature** et la **gravité** de la **pathologie** que le médicament doit traiter. L'AMM est donc basée sur une évaluation stricte du **bénéfice, reflet de l'efficacité**, et du **risque, reflet de la sécurité** du médicament. Celle-ci n'est octroyée que si le **rapport bénéfice/risque** est considéré comme étant **favorable**.

La balance bénéfice/risque d'un médicament étant basée sur sa **qualité**, son **efficacité** et sa **sécurité**, un retrait de produit peut survenir si l'un de ces trois critères fait davantage pencher la balance vers le risque.

V. Mesures réglementaires mises en place

La sécurité sanitaire s'applique à la sécurité et à l'évaluation des risques relatifs à la santé. Il s'agit d'un enjeu d'intérêt général et de santé publique, mobilisant de nombreux **moyens humains et financiers**. Afin de mieux prévenir et contrôler, dans les conditions **scientifiques, techniques et matérielles** à un **instant donné**, les risques susceptibles d'altérer la santé auxquels les patients sont exposés, des **mesures réglementaires additionnelles** ont été élaborées.

1. La surveillance des médicaments

1.1 Les Plans de Gestion des Risques : PGR

1.1.1 Définition

Les PGR ont été mis en place en **2005** et font **partie intégrante du dossier d'AMM**. Ils correspondent à un ensemble de mesures mises en place dans un **objectif de minimisation des risques** potentiellement liés à l'utilisation des médicaments. L'élaboration d'un PGR permet d'identifier les **risques connus** et les **risques potentiels avant la commercialisation** d'un médicament ainsi que la mise en œuvre de **moyens** permettant la mise en évidence, **après commercialisation, des risques imprévus**.

La mise en place des PGR permet une **évaluation continue du rapport bénéfice/risque** du médicament, tend à mieux caractériser ou prévenir les risques liés à l'utilisation d'un médicament, permet de **compléter** les données disponibles au moment de la mise sur le marché ainsi que de **surveiller les conditions réelles d'utilisation**.

Un médicament faisant l'objet d'un PGR n'est pas un médicament présentant davantage de risques. Pour le grand public, la mise en place d'un PGR doit être comprise comme un **outil** permettant une **surveillance renforcée et personnalisée** de la pharmacovigilance.

Le cas échéant, des **mesures complémentaires** peuvent venir compléter un PGR :

- Renforcement de la pharmacovigilance relative à certains risques mis en évidence dans le PGR.
- Réalisation d'études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou d'études d'utilisation.
- Mise en place de mesures de minimisation du risque.

1.1.2 A quels médicaments s'applique le PGR ?

Un PGR est requis pour tout médicament contenant une **nouvelle substance active**. Il peut aussi être mis en place **après la commercialisation** du produit si des changements significatifs interviennent (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication) ou si un risque important a été identifié après la mise sur le marché.

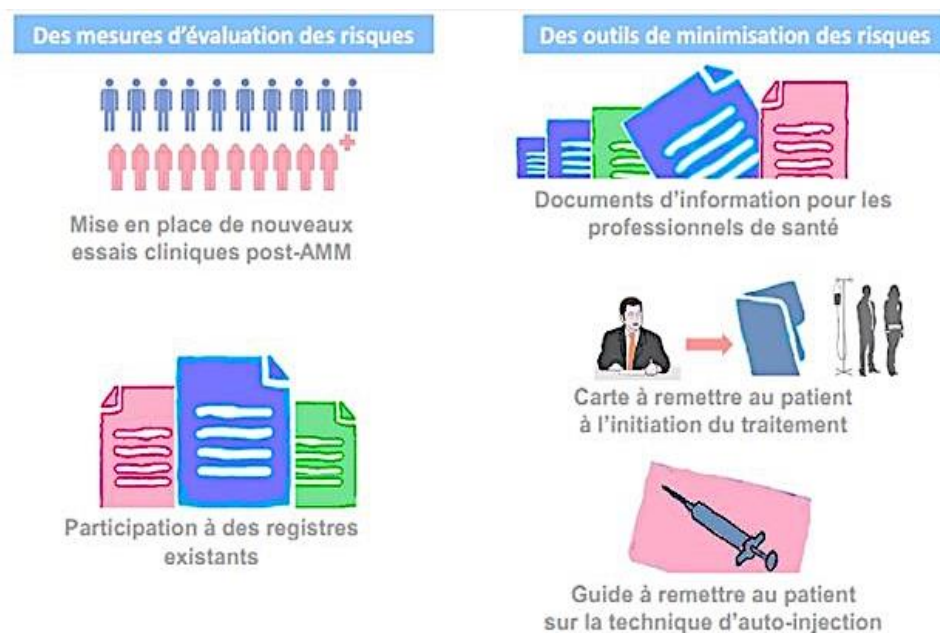


Figure 10 : Exemple d'un PGR (98)

1.2 Les médicaments sous surveillance renforcée (99)

1.2.1 Définition

Dans le cadre des **nouvelles dispositions communautaires** relatives à la sécurité des médicaments entrées en vigueur en **2012**, depuis le **25 avril 2013**, les médicaments faisant l'objet d'une **surveillance renforcée** sont inscrits sur une **liste européenne publiée et révisée tous les mois par le PRAC**. Cette liste est également publiée par les autorités de santé nationales dans chacun des Etats Membres (l'ANSM pour la France) et est consultable sur le site de l'EMA. L'inscription sur cette liste s'accompagnera de l'ajout d'un **symbole spécifique** – un **triangle noir inversé** (aussi appelé « **black symbol** ») – et de l'inclusion de la **mention** suivante dans le **RCP** et la **notice** du médicament : « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée. »

Le black symbol est utilisé dans l'ensemble des Etats Membres de l'Union européenne. Au cours de l'année **2013**, il commencera à apparaître sur la **notice** et le **RCP** des médicaments concernés, mais **ne figurera pas sur le conditionnement** des médicaments.

En France, au niveau européen, l'élaboration de ce triangle noir inversé résulte d'une **coopération entre les associations de patients et les professionnels de santé**.

Dès leur mise sur le marché, tous les médicaments sont surveillés. L'inscription d'un médicament sur la **liste des médicaments sous surveillance renforcée** signifie que ce dernier est surveillé de manière **plus étroite** et s'explique notamment par un **moindre retour d'expérience**, du fait de sa **commercialisation récente** ou d'un **manque de données** sur son utilisation à long terme.

Il est important de noter qu'il **ne s'agit pas d'une liste de médicaments dangereux** ni même présentant un risque particulier relatif à la sécurité, mais de médicaments pour lesquels les autorités de santé souhaitent pouvoir disposer de **données complémentaires**. Le symbole et les mentions spécifiques accompagnant le médicament permet d'attirer l'attention des professionnels de santé et des patients sur l'importance de déclarer de façon systématique les éventuels effets indésirables qui pourraient être liés à ces médicaments.

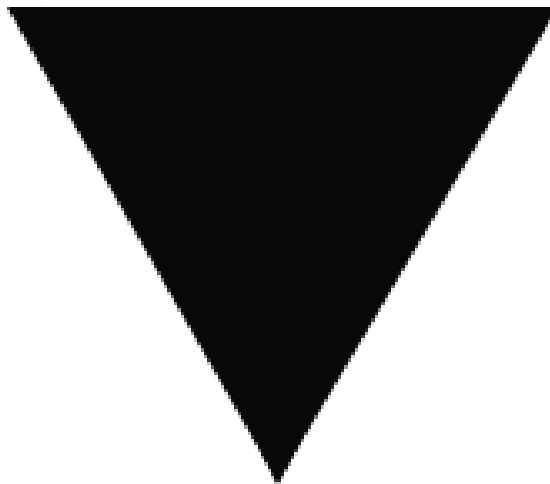


Figure 11 : « Black Symbol » (99)

1.2.2 Elaboration de la liste

Le statut de « médicament sous surveillance renforcée » s'applique **obligatoirement** si :

- Le médicament contient une nouvelle substance active autorisée dans l'Union Européenne depuis le 1er janvier 2011.
- Le médicament est un médicament biologique qui dispose d'une expérience d'utilisation limitée depuis la commercialisation.
- Le médicament dispose d'une AMM conditionnelle ou d'une AMM sous des circonstances exceptionnelles.
- Le laboratoire doit mener des études complémentaires pour collecter des données sur l'utilisation à long terme du médicament ou sur un effet indésirable rare observé pendant les études cliniques. Il s'agit des études PASS (post-authorisation safety studies) qui correspondent à des études conçues pour confirmer, mieux caractériser ou réfuter un signal de sécurité ayant été identifié comme pouvant être associé à un médicament.

A côté de ces médicaments dont le statut de « médicament sous surveillance renforcée » est **systématique**, d'autres médicaments peuvent également être placés sous surveillance renforcée et disposer du black symbol, notamment **à la suite d'une décision du PRAC**.

Un médicament peut être inscrit sur cette liste **lors de son AMM ou à chaque instant** au cours de son cycle de vie. Une fois inscrit sur la liste, il reste sous surveillance renforcée pendant **cinq ans** ou jusqu'à ce que le **PRAC décide de le retirer de la liste**.

Concernant les modalités de classement des médicaments sur la liste, ceux-ci sont classés par ordre alphabétique en fonction de leur nom de marque. Chaque médicament classé contient des précisions relatives à sa ou ses substances actives, à son statut de commercialisation en France, à son ou à ses motifs d'inscription sur la liste, au nom du laboratoire détenant l'AMM, ainsi qu'aux liens renvoyant vers les diverses informations disponibles en français sur le site de l'EMA.

Précédemment, certains Etats Membre, tels que la France et le Royaume-Uni, avaient procédé à l'élaboration de systèmes de surveillance renforcée similaires, sous forme de différentes approches. La publication d'une liste européenne a été pensée et mise en place dans un souci **d'harmonisation globale et de sécurité sanitaire renforcée**.

Cette liste actuelle tend à être complétée. Elle comprend en effet une majorité de produits

enregistrés via la **procédure centralisée**. Cependant, il existe actuellement aux alentours de 1 800 médicaments autorisés selon la procédure centralisée alors que, des milliers d'autres médicaments sont commercialisés, principalement selon une procédure nationale, au niveau des Etats Membres.

De son côté, l'ANSM a instauré une **campagne de révision systématique** des médicaments pour lesquels **l'AMM est antérieure à 2005**. Si la révision ne donne pas de conclusions satisfaisantes en termes de sécurité et/ou d'efficacité, celle-ci conduit à une procédure de **réévaluation de la balance bénéfice/risque**. Les résultats de cette réévaluation peuvent conduire à une **modification de l'AMM**, une surveillance approfondie ou encore une **suspension**, voire un **retrait** du marché du médicament. Si cette décision est portée au niveau européen **l'inscription sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée** pourra être proposée, le cas échéant.

1.3 Mesures additionnelles de réduction du risque (100)

Pour **encadrer le bon usage du médicament**, des mesures dites de « routine » existent. Parmi elles, nous pouvons citer les différentes **annexes de l'AMM** détaillées précédemment ainsi que l'existence de **conditions de prescription et de délivrance**. Parfois, ces mesures de routines semblent insuffisantes pour assurer un usage répondant aux critères de sécurité et d'efficacité. Dans ce cas, des **mesures additionnelles de réduction du risque (MARR)** sont alors mises en œuvre.

Les MARR sont instaurées de façon à **prévenir** ou **réduire** les risques de survenue d'effets indésirables, leur gravité ainsi que l'impact sur le patient. Parmi les MAAR, nous pouvons citer :

- Les lettres adressées aux professionnels de santé.
- Les documents d'information destinés aux professionnels de santé et/ou aux patients (lettres, guides, check-list, brochures, cartes-patients, diaporamas de formation).
- Les programmes d'accès restreint : distribution contrôlée, programme de prévention des grossesses.

Les titulaires de l'AMM se doivent de **mettre en œuvre ces mesures** et de s'occuper de leur **diffusion**, sous le **contrôle de l'ANSM** qui s'assure préalablement du fait que les documents sont appropriés aux problèmes de sécurité ainsi qu'aux modalités d'utilisation du médicament.

L'ANSM valide ces documents, mis à jour en fonction des nouvelles informations relatives à

la sécurité, et les rend **accessibles** dans une rubrique mise en place à cet effet.

2. Accès précoce à l'innovation

2.1 Les Recommandations Temporaires d'Utilisation : RTU (101)

2.1.1 Définition

Afin d'encadrer et de sécuriser la prescription médicale d'un médicament dans une **indication particulière** ou dans des **conditions d'utilisation non prévues initialement par son AMM**, des **RTU**, peuvent être élaborées par l'ANSM.

D'après **l'Article R.5121-76-1 du CSP**, lorsque le mécanisme d'action de plusieurs spécialités appartenant à un même groupe générique est similaire, une RTU peut concerner ces différentes spécialités et par conséquent, autoriser leur prescription dans la même indication ou dans les mêmes conditions d'utilisation.

Lors de la mise en place d'une RTU, celle-ci s'accompagne d'un **protocole de suivi** des patients, organisé par le laboratoire concerné, qui prévoit le recueil des différentes informations relatives à la sécurité, à l'efficacité, ainsi qu'aux conditions d'utilisation réelles du médicament.

La RTU est établie pour une **durée maximale de trois ans et est renouvelable**.

2.1.2 Incidence des RTU sur les prescriptions médicales

D'après **l'article L.5121-12-1 du CSP** (102), la prescription d'un médicament en dehors des indications prévues par son AMM est possible dans les cas suivants :

- En l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées.
- Dès lors que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.
- Lorsque l'ANSM a émis une RTU de la spécialité dans cette indication ou dans ces conditions.

L'ANSM peut encadrer des prescriptions non conformes à l'autorisation de mise sur le marché si et seulement si :

- Il existe un besoin thérapeutique non couvert et par conséquent pas d'alternative thérapeutique adaptée disposant d'une AMM ou d'une ATU.
- La balance bénéfique/risque du médicament est présumée favorable, reposant sur des données scientifiques publiées relatives aux critères d'efficacité et de sécurité.

Lorsqu'il n'existe pas de RTU dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, un médicament peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM dans la mesure où il n'existe **pas d'alternative thérapeutique adaptée disposant d'une AMM ou d'une ATU** et sous réserve que le prescripteur considère comme **indispensable**, au regard des données disponibles de la science, le recours à cette spécialité de façon à améliorer ou à stabiliser l'état clinique du patient.

Le prescripteur a l'obligation **d'informer** son patient du caractère **non conforme à l'AMM** de sa prescription et d'inscrire sur l'ordonnance la mention « **prescription hors AMM** » ou « **prescription sous recommandation temporaire d'utilisation** ».

2.2 Les Autorisations Temporaires d'Utilisation : ATU (103)

2.2.1 Définition

La mise en place d'ATU est une mesure exceptionnelle permettant de **mettre à disposition un médicament qui ne dispose pas d'une AMM en France ou pour d'autres indications que celles présentes dans l'AMM d'une spécialité déjà autorisée**. Une ATU est établie dans le but de permettre un **accès précoce** à de nouveaux traitements lorsqu'il existe un **réel besoin de santé publique**, à savoir lorsqu'il s'agit d'offrir un traitement à des patients atteints de pathologies graves ou rares, dont la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée et pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée. Ces médicaments peuvent être placés sous ATU dans le cas où leur **efficacité** et leur **sécurité** d'emploi sont **présumées favorables** en l'état des connaissances scientifiques

L'ATU est octroyée pour une **durée limitée à un an et est éventuellement renouvelable**. A partir du moment où le médicament disposant d'une ATU obtient une AMM, le Directeur Général de l'ANSM précise la date à laquelle l'ATU cesse de produire ses effets.

Une ATU délivrée peut être retirée dans les cas où les conditions qui ont présidé à son octroi ne sont plus remplies, ou pour des motifs relatifs à la santé publique. D'après **l'article R.5121-152 du CSP, les régimes obligatoires de pharmacovigilance s'appliquent aux médicaments**

bénéficiaires d'une ATU, sous les mêmes conditions que les médicaments titulaires d'une AMM.

2.2.2 Les différentes catégories d'ATU

Deux catégories d'ATU existent, qualifiées respectivement d'ATU de cohorte (ATUc) et d'ATU nominative (ATUn).

2.2.2.1 ATU de cohorte (ATUc)

Une ATU de cohorte concerne **un groupe ou un sous-groupe de patients** et est délivrée dans les cas où la spécialité, dont la demande a été déposée, se voit octroyer l'AMM ou lorsque le demandeur s'engage à déposer dans un délai déterminé une demande d'AMM.

Les médicaments concernés par ce type de procédure sont des médicaments dont la **sécurité** d'emploi et l'**efficacité** sont **fortement présumées** au regard des études cliniques réalisées dans le but d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché. L'ANSM délivre l'ATU, à la suite de la demande déposée par laboratoire exploitant le médicament. Dès lors qu'un médicament dispose d'une ATU de cohorte, tous les patients répondant à l'indication mentionnée dans l'ATU peuvent en bénéficier. Ceux-ci sont alors traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

2.2.2.2 ATU nominative (ATUn)

Les ATU dites nominatives s'adressent **à un seul malade nommé désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale**. Elles sont délivrées à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur de la spécialité, lorsque celui-ci considère que le médicament est susceptible de présenter un **bénéfice pour son patient**. Les médicaments concernés par cette procédure sont ceux dont le **bénéfice réel est probable pour le patient**, et dont les critères de **sécurité** et **d'efficacité** sont **présumés** en l'état des connaissances actuelles scientifiques. Le prescripteur doit alors **informer le patient** ou son représentant de l'absence d'alternative thérapeutique dans l'indication, des risques potentiels encourus ainsi que des différentes contraintes. La demande d'autorisation d'ATU nominative est adressée à l'ANSM par le responsable de la pharmacie hospitalière.

Le recours aux ATU nominatives est restreint, depuis l'année **2011**, aux cas où une demande d'ATU de cohorte ou une demande d'AMM ont été ou sont sur le point d'être déposées, ou dans le cas où une étude clinique a été conduite en France. Il est possible de délivrer une ATU

nominative, par dérogation, lorsque des conséquences graves sont fortement présumées pour le patient, en vue des thérapeutiques disponibles, lorsque le médicament a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation, ou que la demande d'AMM a été refusée.

L'autorisation est subordonnée à l'élaboration d'un **protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations** signé entre d'une part l'ANSM et d'autre part le **laboratoire exploitant**, à l'exception des ATU accordées par dérogation. Le recueil d'informations accompagnant le PUT comporte notamment des données relatives à l'efficacité et aux effets indésirables du médicament.

Concernant les ATU accordées par dérogation, le médecin prescripteur a la responsabilité de la transmission des informations.

2.2.3 Les conditions de prescription et de délivrance des médicaments sous ATU

Les conditions de prescription des médicaments sous ATU peuvent être restreintes aux mêmes titres que les médicaments disposant d'une AMM.

Ces spécialités ne sont disponibles que dans les **établissements de soins** et sont délivrées sous la responsabilité du **pharmacien hospitalier**. Cependant, les patients qui ne sont pas hospitalisés peuvent bénéficier des médicaments non réservés à l'usage hospitalier lorsque ces médicaments sont inscrits sur la **liste des rétrocessions**.

2.2.4 Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information

Le PUT est établi entre l'ANSM et le titulaire exploitant le médicament.

Ce protocole permet de fixer :

- Les modalités de suivi des patients traités par la spécialité sous ATU.
- Le recueil des données relatives à l'efficacité, aux effets indésirables et aux conditions réelles d'utilisation.
- Les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament autorisé sous ATU.

Il est important de noter que le recours à des spécialités bénéficiant d'une ATU ne peut se substituer à la mise en place d'un essai clinique et n'a pas d'objectif d'investigation.

D'autre part, l'octroi d'une ATU ne doit pas se positionner comme un frein à la réalisation ou la poursuite d'études cliniques permettant d'apporter des réponses essentielles sur la balance bénéfice/risque d'un médicament.

2.3 AMM conditionnelle

Il existe des **dérogations** à la procédure classique de l'octroi d'une AMM, permettant une **commercialisation plus rapide** des médicaments.

En effet, dans certaines situations, telles que « **of unmet medical need** », c'est-à-dire une situation **d'absence de thérapeutique adaptée disponible pour la pathologie et l'indication thérapeutique visées**, une **AMM conditionnelle** octroyée selon la **procédure centralisée** peut être accordée. Cette AMM conditionnelle peut être accordée **si et seulement si** les données accumulées disponibles sur le médicament permettent de **présumer un rapport bénéfice/risque favorable**. Il est **obligatoire et nécessaire d'acquérir des données complémentaires** de façon à **confirmer** ce rapport et assurer des critères de **sécurité et d'efficacité** relatifs au médicament. Une réévaluation des données complémentaires acquises est effectuée par le CHMP.

L'AMM conditionnelle est valable pour une durée **d'un an et est éventuellement renouvelable** si un **rapport intermédiaire** est fourni par le laboratoire pharmaceutique.

2.4 AMM sous circonstances exceptionnelles

De façon similaire à l'AMM conditionnelle, il existe une autre procédure permettant, dans certaines situations, une commercialisation plus rapide des médicaments. Il s'agit **de l'AMM sous circonstances exceptionnelles**. Celle-ci est accordée sous réserve du respect, par le laboratoire exploitant la spécialité, des **obligations spécifiques** qui lui incombent, relatives la **sécurité** du médicament et d'une **réévaluation annuelle de ces obligations**.

L'octroi de l'AMM sous circonstances exceptionnelles relève de **l'impossibilité du demandeur de fournir des données complètes sur l'efficacité et la sécurité** du médicament dans les **conditions réelles d'utilisation**.

2.5 Les études post-commercialisation

Afin d'obtenir l'AMM, les médicaments doivent faire l'objets **d'études menées après leur commercialisation**, répondant à des **exigences réglementaires renforcées**. Grâce à ces mesures réglementaires, les industriels et les autorités de santé peuvent **optimiser la surveillance** des médicaments, la **gestion du risque**, et favoriser le **bon usage**.

La Directive 2004/24/CE et le Règlement 726/2004, imposent aux industries pharmaceutiques d'élaborer un **PGR** dans leur dossier de demande d'AMM. (104) Le PGR peut inclure

différentes études, telles que des **études épidémiologiques** réalisées après la commercialisation du médicament, de façon à confirmer et quantifier un risque et évaluer le profil de sécurité d'utilisation et le rapport bénéfice/risque des médicaments en post-AMM et utilisés dans la vie réelle. Ces études sont généralement multicentriques et européennes.

Afin d'évaluer **l'impact des médicaments sur la santé publique**, d'autres études sont réalisées. En effet, elles permettent **d'évaluer le rapport bénéfice/risque**. D'ordinaire, ces études sont réalisées à l'échelle nationale et s'inscrivent dans le cadre d'une inscription ou d'une réinscription d'un médicament au remboursement.

Quel que soit l'objectif dans lequel ces études conduites en post-AMM s'inscrivent, chacune d'entre elle **contribue à une meilleure connaissance de l'effet des médicaments sur la santé de la population**.

Les **études post-commercialisation** représentent une étape majeure et incontournable dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque et de l'intérêt de santé publique des produits de santé.

De façon à mener ces études correctement et à pouvoir en interpréter et en exploiter les résultats, divers outils sont utilisés. Cependant, en France, les outils utilisables restent limités. En effet, aucune base de données de référence ne permet d'apporter des éléments essentiels à une évaluation pertinente et continue de ce rapport bénéfice/risque.

Pourtant, des données de santé sont régulièrement collectées au niveau national, dans le cadre de cohortes, de registres, ou de recueil médico-administratif telle que la base de données de remboursement de la CNAM qui comporte des informations relatives à la prescription et à la délivrance des médicaments remboursés en France. En termes de santé publique, ces données représentent une importance majeure mais ne sont pas accessibles à l'ensemble des intervenants dans le domaine de la santé. Par ailleurs, il est difficile d'évaluer la valeur scientifique réelle de certaines de ces données, notamment dû à un manque de procédures transparentes d'audit de qualité.

Conclusion

Au terme de cette analyse, plusieurs traits dépeignent le système pharmaceutique français.

Il reste pertinent d'appréhender l'industrie pharmaceutique au niveau français compte tenu de l'importance de la régulation qui encadre le médicament, de la politisation de ses enjeux et de la place occupée par l'ordre institutionnel dans son fonctionnement.

Nous reconnaissons que les principes de la médecine fondée sur les preuves et les règles établies par les agences de contrôle des médicaments représentent un véritable progrès, par rapport aux pratiques des années 1980. En effet, nonobstant l'émergence des différents scandales sanitaires, les dispositions mises en œuvre afin de combler les défaillances du système illustrent le fait que les instances publiques nationales demeurent au cœur de la régulation de la sécurité et de la qualité des médicaments.

Nous soulignons l'importance des évolutions connues par le régime des autorisations de mise sur le marché, le renforcement de la pharmacovigilance des médicaments ainsi que le contrôle accru des conflits d'intérêts qui marque cette dimension de la régulation de l'industrie pharmaceutique.

Par ailleurs, il est important de noter que la recherche médicale et scientifique est un secteur en évolution et progrès constant, il est donc difficile, à un instant donné, de prévenir tout éventuel problème susceptible d'apparaître dans le domaine du médicament.

Le législateur et les laboratoires pharmaceutiques ont tenté de circonscrire et de pallier les diverses dérives, en fonction des moyens scientifiques, techniques et humains disponibles du moment, de façon à se recentrer au plus près de l'intérêt de l'ensemble de la population.

Comme en témoignent les serments d'Hippocrate et de Galien, les professionnels de santé s'engagent à préserver l'intérêt des patients et de la santé publique dans le respect de la législation en vigueur, à tout mettre en œuvre de façon à informer les patients, à rétablir et promouvoir la santé et à user de leurs connaissances dans un souci d'humanité.

La notion de « sécurité sanitaire », telle qu'elle est employée aujourd'hui, renvoie à des objectifs et moyens relatifs à un ensemble de produits, au sens général, dont les médicaments ne sont qu'une catégorie. La « sécurité sanitaire » semble apparaître comme la désignation globale de différents dispositifs propres au médicament tels que la délivrance de l'AMM, la

pharmacovigilance, la surveillance des essais cliniques, mais aussi plus généraux comme les règles relatives à la veille sanitaire. L'expression de « sécurité sanitaire » n'est sans doute pas neutre. Elle traduit ostensiblement le choc qu'ont provoqué les scandales sanitaires successifs. Elle exprime des exigences plus élevées de la part des patients, mais aussi des pouvoirs publics, des industriels et des professionnels de santé. Elle montre également les inquiétudes suscitées par les progrès techniques et scientifiques récents, dont les retombées ne sont pas immédiatement maîtrisables. Dans des sociétés où les promesses de progrès techniques et scientifiques rendent de plus en plus inadmissibles la maladie et la douleur, l'accident thérapeutique est encore plus intolérable. Dès lors, la promotion de mesures de sécurité sanitaire laisse penser à un prix à payer pour le progrès médical et thérapeutique. Ce risque peut être admis et les diverses lois établies sont destinées à le réduire autant que possible, ou, à défaut, à proposer des mesures permettant d'en assurer la gestion et de prévenir d'éventuels scandales sanitaires.

Par la revue de ces différents scandales, nous avons tenté de retracer l'histoire de la législation encadrant l'industrie pharmaceutique, ses évolutions réglementaires et sa pharmacovigilance, dont le leitmotiv pourrait se résumer à « plus jamais cela ».

Liste des figures

- Figure 1 : Pictogramme « grossesse »
- Figure 2 : Base de données publique des médicaments
- Figure 3 : Recherche et Développement d'un médicament
- Figure 4 : Common Technical Document
- Figure 5 : Les différents acteurs du domaine de la santé
- Figure 6 : Base de données publique Transparence - Santé
- Figure 7 : Procédure de demande d'AMM nationale
- Figure 8 : Figure 4 : Procédure de demande d'AMM centralisée
- Figure 9 : Les procédures de demande d'AMM RMP et décentralisée
- Figure 10 : Exemple d'un PGR
- Figure 11 : Figure 7 : « Black Symbol »

Liste des tableaux

- Tableau 1 : Evolution des RCP de la Dépakine® de 1986 à 2020

Bibliographie

1. Cornu, G. (2007). *Vocabulaire juridique 8ème édition*. Presses Universitaires de France - PUF. Consulté le : Avril 2020
2. Alcaud, D., Bouvet, L., Contamin, J.-G., Crettiez, X., & Morel, S. (2010). *Dictionnaire de sciences politiques 2ème édition*. Sirey. Consulté le : Avril 2020
3. Huriet, C. (2017). *Tout drame sanitaire n'est pas un scandale... et la Dépakine n'est pas le Médiateur*. Consulté le : Avril 2020, sur CAIRN.INFO: <https://www.cairn.info/revue-droit-sante-et-societe-2017-2-page-3.htm#>
4. Lefrère, J.-J., & Berche, P. (2011, Mars). *Les bébés du thalidomide - EM consulte*. Consulté le : Février 2020, sur EM consulte: <https://www.em-consulte.com/en/article/283474>
5. Jean-Jacques Lefrère, P. B. (2010). *Les bébés du thalidomide - EM consulte*. Consulté le : Février 2020, sur EM consult: <https://www.em-consulte.com/en/article/283474>
6. McBride, W. (1961). Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet*, 1358. Consulté le : Février 2020
7. Lenz, W. (1988). A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology*, 203. Consulté le : Février 2020
8. Janicki, J. (2009). *Le drame de la thalidomide Un médicament sans frontières 1956-2009*. L'Harmattan. Consulté le : Mars 2020
9. Béguin, A., Brisard, J.-C., & Frachon, I. (2016). *Effets secondaires le sandale français*. Edition First, un département d'Edi8. Consulté le : Mars 2020
10. Méréo, F. (2019). *Les Résistantes 12 femmes qui font bouger la médecine*. Harper Collins. Consulté le : Avril 2020
11. Levadou, A., & Tournaire, M. (2010). *DES (Distilbène - Stilboestrol)*. Réseau D.E.S France. Consulté le : Mars 2020
12. Bercot, E. (Réalisateur). (2016). *La Fille de Brest* [Film]. Consulté le : Février 2020
13. Sénat. (2011, juin 28). *La réforme du système du médicament, enfin (Rapport)*. Consulté le : Mars 2020, sur Sénat: <https://www.senat.fr/rap/r10-675-1/r10-675-11.html>
14. Société Chimique de France. (2017). *Isoméride et Mediator - Société Chimique de France*. Consulté le mars 2020, sur Société Chimique de France: <http://www.societechimiquedefrance.fr/Isomeride-et-Mediator.html>

15. Sénat. (2011, juin 28). *La réforme du système du médicament, enfin (Auditions)*. Consulté le : Mars 2020, sur Sénat: <http://www.senat.fr/rap/r10-675-2/r10-675-2.html>
16. Bapt, G. (2010, août 24). Mediator : Combien de morts ? *Le Monde*. Consulté le : Avril 2020
17. ANSM. (2019, Septembre 19). *Procès du Mediator - Communiqué*. Consulté le : Mai 2020, sur ANSM: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Proces-du-Mediator-Communique>
18. Koenig, D. (2011, Juin). *Facteurs associés à une fuite aortique et/ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1 chez les patients exposés au Benfluorex*. Consulté le : Mars 2020, sur ANSM: https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=david+koenig&ok=Valider
19. De Pracontal, M. (2015, Mars 22). *Mediator : la stratégie d'intimidation de Servier*. Consulté le : Mai 2020, sur www.mediapart.fr: <https://www.mediapart.fr/journal/france/220315/mediator-la-strategie-dintimidation-de-servier>
20. Pascal, M. (2020, Juin 23). *Procès Mediator : près d'un milliard d'euros d'indemnisations demandé*. Consulté le : Juin 29, 2020, sur Le Quotidien du pharmacien: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/justice/proces-mediator-pres-dun-milliard-deuros-dindemnisations-demande>
21. Bensadon, A.-C., Marie, E., & Morelle, A. (2011). *Inspection générale des affaires sociales - Enquête sur le Mediator - Rapport définitif*. Igas. Consulté le : Avril 2020
22. ANSM. (2012). *Médiator et accompagnement des personnes*. Consulté le : Avril 2020, sur ANSM: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Mediator-R/Mediator-R-et-accompagnement-des-personnes/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Mediator-R/Mediator-R-et-accompagnement-des-personnes/(offset)/0)
23. Martin, M. (2017). *Dépakine, le scandale. Je ne pouvais pas me taire*. Robert Laffont. Consulté le : Avril 2020
24. APESAC. (2017). *Note sur la Depakine - Evolution des RCP de 1986 à 2015*. Consulté le : Mars 2020, sur APESAC: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:3WKJ4LB38rwJ:https://www.apesac.org/images/document/etudes/evolution_des_RCP.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr
25. ANSM. (2015, Mai 26). *Renforcement des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse - Point d'information*. Consulté le : Mai 2020, sur ANSM: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d->

information/Renforcement-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-Valproate-et-derives-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-du-fait

26. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. (2018, Février 6). *Pictogrammes "Grossesse" sur les conditionnements extérieurs des médicaments*. Consulté le : Août 2020, sur www.lecrat.fr: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1034
27. Hortalá, S. (2019, décembre 17). *Scandale de la Dépakine : reconnaissance de la déféctuosité du médicament, affaire à suivre*. Consulté le : Avril 2020, sur Dalloz actualité, le quotidien du droit: <https://www.dalloz-actualite.fr/flash/scandale-de-depakine-reconnaissance-de-defectuosite-du-medicament-affaire-suivre#.Xtz4IEVLg2w>
28. Maziere, M. (2020, Juillet 2). *Dépakine : l'Etat jugé responsable*. Consulté le : Juillet 2020, sur Le Quotidien du pharmacien: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/justice/depakine-letat-juge-responsable>
29. ANSM, CNAMTS. (2016, août 24). *Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM*. Consulté le : Avril 2020, sur ANSM.
30. ANSM, CNAMTS. (2017). *Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France*. ANSM, CNAMTS. Consulté le : Avril 2020
31. Chastel, X., Essid, A., & Lesteven, P. (2016). *Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium, rapport*. Igas. Consulté le : Avril 2020
32. Ministère des solidarités et de la santé. (2020, Mai 29). *LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable*. Consulté le : Mai 2020, sur Base de données publique des médicaments: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=6841684533>.
33. Pigement, C. (2019). *Levothyrox une scandaleuse négligence, 3 millions de patients mis en danger*. Editions de l'Archipel. Consulté le : Mai 2020
34. ANSM. (2017). *Rapport du 10/10/2017 - Enquête officielle - LEVOTHYROX® levothyroxine Laboratoire Merck*. ANSM. Consulté le : Mai 2020
35. ANSM. (2018). *Rapport final du 25/01/2018 - Enquête officielle (2ème présentation) LEVOTHYROX® Levothyroxine Laboratoire Merck*. ANSM. Consulté le : Mai 2020
36. Deligia, F. (2020, Juin 25). *Procès du Levothyrox à Lyon : Merck condamné à verser 1 000 euros à chaque plaignant*. Consulté le : Juin 29, 2020, sur Lyon Capitale:

<https://www.lyoncapitale.fr/actualite/proces-du-levothyrox-a-lyon-merck-condamne-a-verser-1-000-euros-a-chaque-plaignant/>

37. Légifrance. (2007, Février 27). *Code de la santé publique - Article L5111-1*. Consulté le : Février 2020, sur Légifrance:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689867&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20070227>
38. Légifrance. (2019, Janvier 1). *Code de la santé publique - Article L5121-1*. Consulté le : Février 2020, sur Légifrance:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
39. Institut Montaigne. (2019, Septembre). *Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir*. Consulté le : Juillet 2020, sur
<https://www.institutmontaigne.org/publications/medicaments-innovants-prevenir-pour-mieux-guerir>
40. Bélis-Bergouignan, M.-C., Montalban, M., Sakinç, M., & Smith, A. (2014). *L'industrie pharmaceutique règles, acteurs et pouvoir*. La documentation française. Consulté le : Mars 2020
41. Chauveau, S. (2004). *Genèse de la « sécurité sanitaire » : les produits pharmaceutiques en France aux XIXe et XXe siècles*. Consulté le : Août 2020, sur www.cairn.info:
<https://www.cairn.info/revue-d-histoire-moderne-et-contemporaine-2004-2-page-88.htm>
42. Le Monde. (2011, Juin 23). *Après le scandale du Mediator, Xavier Bertrand dévoile sa réforme*. Consulté le : Mars 2020, sur Le Monde:
https://www.lemonde.fr/societe/article/2011/06/23/apres-le-scandale-du-mediator-xavier-bertrand-devoile-sa-reforme_1539680_3224.html
43. Inspection Générale des Affaires Sociales. (2011). *Enquête sur le MEDIATOR®*. Consulté le : Mars 2020, sur www.igas.gouv.fr: <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article162>
44. Inspection Générale des Affaires Sociales. (2011). *Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament*. Consulté le : Mars 2020, sur www.igas.gouv.fr: <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article206>
45. Ministère des solidarités et de la santé. (2012, Janvier 9). *Rapport de synthèse des Assises du médicament*. Consulté le : Mars 2020, sur solidarites-sante.gouv.fr:
<https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-de-synthese-des-assises-du-medicament>
46. Légifrance. (2011, Décembre 29). *LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*. Consulté le : Avril 2020, sur Légifrance:

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id>

47. Légifrance. (2012, Avril 27). *Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*. Consulté le : Mars 2020, sur Légifrance:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025757625&categorieLien=id>
48. Légifrance. (2012, Décembre 31). *Décret n° 2012-1562 du 31 décembre 2012 relatif au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments et à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet*. Consulté le : Avril 2020, sur Légifrance:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026871417&categorieLien=id>
49. Légifrance. (2013, Avril 16). *LOI n° 2013-316 du 16 avril 2013 relative à l'indépendance de l'expertise en matière de santé et d'environnement et à la protection des lanceurs d'alerte*. Consulté le : Avril 2020, sur Légifrance:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027324252&categorieLien=id>
50. Légifrance. (2013, Septembre 27). *Décret n° 2013-871 du 27 septembre 2013 relatif à la base de données administratives et scientifiques publique sur les traitements et le bon usage des produits de santé*. Consulté le : Avril 2020, sur Légifrance:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027996772&categorieLien=id>
51. Base de données publique des médicaments. (2020, 05 29). *Base de données publique des médicaments - Dépakine*. Consulté le : Juin 2020, sur Base de données publique des médicaments: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67623734&typedoc=R>
52. Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. (2015). *Historique de la pharmacovigilance*. Consulté le : Avril 2020, sur APHM: <http://fr.ap-hm.fr/site/crpv-mc/pharmacovigilance/historique>
53. ANSM. (2017). *Organisation de la pharmacovigilance nationale*. Consulté le : Avril 2020, sur ANSM: <https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/%28offset%29/0>
54. Caron, J., Rochoy, M., Gaboriau, L., & Gautier, S. (2016, Avril). Histoire de la pharmacovigilance. *Thérapies*, 123-128. Consulté le : Mai 2020, sur <https://www.em-consulte.com/en/article/1052388>

55. ANSM. (2017). *Votre déclaration concerne un médicament - Vous*. Consulté le : Mars 2020, sur ANSM: <https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous>
56. ANSM. (2017). *Organisation de la pharmacovigilance européenne*. Consulté le : Avril 2020, sur ANSM: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1)
57. Légifrance. (2020, Juillet 2). *Code de la santé publique - Article R1121-1*. Consulté le : Juillet 2020, sur Légifrance: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000034696952&idSectionTA=LEGISCTA000006190943&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200705>
58. Pamphile, E. (2018, Septembre 28). Thèse. *Une nouvelle ère pour la Recherche Clinique en Europe - Le règlement européen n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain : analyse comparative et prospective*. Bordeaux, France. Consulté le : Avril 2020, sur https://www.google.com/search?q=these+dlyne+pamphile&rlz=1C1GCEB_enFR890FR890&oq=these+dlyne+pamphile&aqs=chrome..69i57.4309j1j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8&safe=active&ssui=on
59. EUPATI. (2015, Juillet 8). *Statistiques et essais cliniques : biais*. Consulté le : Février 2020, sur EUPATI: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/statistiques-et-essais-cliniques-biais/>
60. Brodniewicz, T., & Gryniewicz, G. (2010, Janvier). Consulté le : Avril 2020, sur ResearchGate: https://www.researchgate.net/figure/The-Common-Technical-Document-Elements-Source-Implementation-of-the-CTD-FDA-ICH_fig1_304496370
61. Légifrance. (1988, Décembre 21). *Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance-maladie*. Consulté le : Avril 2020, sur Légifrance: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000333346&categorieLien=id#:~:text=d'assurance%2Dmaladie-,Directive%2089%2F105%2FCEE%20du%20Conseil%20du%2021%20d%C3%A9cembre%201988,des%20syst%C3%A8mes%20d'assurance%2Dmaladie>
62. Légifrance. (2019, Décembre 28). *Code de la sécurité sociale - Article L162-16-4*. Consulté le : Avril 2020, sur Légifrance: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=B25D45BF20B5441B74AC9A8E21339D97.tplgfr38s_3?idArticle=LEGIARTI000041397349&cidTexte=LEGITEXT000006073189&categorieLien=id&dateTexte=

63. Statista. (2019, Octobre 28). *Chiffre d'affaires des médicaments délivrés en France 2010-2018*. Consulté le : Février 2020, sur Statista:
<https://fr.statista.com/statistiques/501619/chiffres-d-affaires-medicaments-france/#:~:text=Chiffre%20d'affaires%20des%20m%C3%A9dicaments%20d%C3%A9livr%C3%A9s%20en%20France%202010%2D2018&text=Ce%20graphique%20indique%20le%20chiffre,environ%2029%20milliard>
64. Statista. (2019, Octobre 28). *Chiffre d'affaires des produits pharmaceutiques remboursables en France de 2005 à 2018, en prix fabricant hors taxes*. Consulté le : Février 2020, sur Statista: <https://fr.statista.com/statistiques/501354/chiffre-affaires-medicaments-remboursables-france/>
65. Medium. (2016, Novembre 29). *Sanofi et la transition numérique : le leader français va-t-il en saisir les opportunités ?* Consulté le : Mai 2020, sur Medium:
<https://medium.com/@The.Innovator/sanofi-et-la-transition-num%C3%A9rique-le-leader-fran%C3%A7ais-va-t-il-en-saisir-les-opportunit%C3%A9s-c5f82c4114d7>
66. Légifrance. (2020, Janvier 1). *Ordonnance n° 58-1270 du 22 décembre 1958 portant loi organique relative au statut de la magistrature*. Consulté le : Mai 2020, sur Légifrance:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000339259>
67. Légifrance. (2018, Juin 2018). *Loi n° 93-121 du 27 janvier 1993 portant diverses mesures d'ordre social*. Consulté le : Mai 2020, sur Légifrance:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000711603>
68. Légifrance. (2018, Juillet 1). *Code de la santé publique - Article L4113-6*. Consulté le : Mai 2020, sur Légifrance:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000025104215&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111231>
69. Légifrance. (2017, Janvier 19). *Ordonnance n° 2017-49 du 19 janvier 2017 relative aux avantages offerts par les personnes fabriquant ou commercialisant des produits ou des prestations de santé - Article 4*. Consulté le : Juin 2020, sur Légifrance:
https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=9A7E2D5CECC9719E509A5A51CAD63B46.tplgfr24s_2?cidTexte=JORFTEXT000033893406&idArticle=LEGIARTI000033894364&dateTexte=20111231&categorieLien=id#LEGIARTI000033894364
70. Légifrance. (2016, Janvier 1). *Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé*. Consulté le : Avril 2020, sur Légifrance:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000227015>
71. Légifrance. (2016, Janvier 28). *Code de la santé publique - Article L4113-13*. Consulté le : Mai 2020, sur Légifrance:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000031929896&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160128>

72. Tilman, L. (2016, Juillet 05). *Expertise sanitaire et conflits d'intérêts*. Consulté le : Mai 2020, sur Sciences de la société: <https://journals.openedition.org/sds/2630>
73. Légifrance. (2004, Août 8). *Code de déontologie médicale - Article 105*. Consulté le : Mai 2020, sur Légifrance: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006680623&cidTexte=LEGITEXT000006072634&dateTexte=19950908>
74. Euros For Docs. (2020). *Histoire de la base Transparence-Santé*. Consulté le : Juin 2020, sur Euros For Docs: <https://www.eurosfordocs.fr/context/#:~:text=Le%2026%20juin%202014%2C%204,Transparence%2DSant%C3%A9%20est%20officiellement%20lanc%C3%A9>.
75. Ministère des solidarités et de la santé. (2014, Juin 26). *Résultats de recherche*. Consulté le : Mai 2020, sur Ministère des solidarités et de la santé: <https://www.transparence.sante.gouv.fr/flow/main?execution=e4s1>
76. Légifrance. (2016, mai 1). *LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*. Consulté le : Avril 2020, sur Légifrance: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&dateTexte=20200607>
77. Fournier, P., Lomba, C., & Muller, S. (2014). *Les travailleurs du médicament - L'industrie pharmaceutique sous observation*. Toulouse: Editions érès. Consulté le : Juin 2020
78. Le Gal Fontès, C. (2019). Master 2 - Environnement Réglementaire International des Entreprises et Produits de Santé - Les procédures d'enregistrement. Montpellier, France. Consulté le : Mai 2020
79. OCDE. (2018). *Manuel d'Oslo 2018 - Lignes directrices pour le recueil, la communication et l'utilisation des données sur l'innovation, 4ème édition*. Consulté le : Juillet 2020, sur OCDE: <http://www.oecd.org/fr/publications/manuel-d-oslo-2018-c76f1c7b-fr.htm>
80. Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne. (2001, Novembre 6). *DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*. Consulté le : Mai 2020, sur eur-lex.europa.eu: <https://eur-lex.europa.eu/oj/direct-access.html?locale=fr>
81. Légifrance. (2008, Mai 6). *Décret n° 2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain*. Consulté le : Avril 2020, sur Légifrance: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000018767820&categorieLien=id>

82. ANSM. (2014, Juillet). *Conseils pour l'élaboration des notices destinées aux patients*. Consulté le : Avril 2020, sur ANSM: https://www.google.com/search?rlz=1C1GCEB_enFR890FR890&sxsrf=ALeKk00Qn-yOn-olqNUMm8iWrS-iOweEhA%3A1594721015937&ei=94INX7fkOMiYa8uKtIgB&q=test+de+lisibilite+notice+ansm&oq=test+de+lisibilite+notice+ansm&gs_lcp=CgZwc3ktYWIQAzoKCCMQrgIQsAMQJzoGCAAQFhAeOgUII
83. CMDh. (2017, Septembre 20). *QRD form for submission and assessment of user testing bridging proposals*. Consulté le : Mai 2020, sur www.hma.eu: https://www.google.fr/search?sxsrf=ALeKk02LO_CpIvAAAnNIX85TSBeglBs8nqg%3A1594721751015&source=hp&ei=1oUNX_X8OqqPlwSX4qGwCA&q=cmdh+bridging&oq=cmdh+b&gs_lcp=CgZwc3ktYWIQARgAMgYIIxAnEBMyBQgAEMsBMgIIADIFCAAQywEyBQgAEMsBMgUIABDLATIFCAAQywEyBggAEBYQHjIGCAAQFhAe
84. Légifrance. (2008, Mai 8). *Décret n° 2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain*. Consulté le : Mai 2020, sur Légifrance: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000018770464>
85. ANSM. (2018, Février 28). *L'ANSM publie ses recommandations sur l'étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide - Point d'information*. Consulté le : Mai 2020, sur ANSM: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-ses-recommandations-sur-l-etiquetage-des-conditionnements-des-medicaments-sous-forme-orale-solide-Point-d-information>
86. Légifrance. (2016, Janvier 28). *Code de la santé publique - Article L1111-2*. Consulté le : Mai 2020, sur Légifrance: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000031927568&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160128>
87. Ministère des solidarités et de la santé. (2019, Mars 3). *Parcours de santé, vos droits - L'historique depuis 1945*. Consulté le : Août 2020, sur www.solidarites-sante.gouv.fr: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-de-sante-vos-droits/les-usagers-et-leurs-representants/article/l-historique-depuis-1945>
88. Légifrance. (2019, Mars 25). *Code de la santé publique - Article L1114-1*. Consulté le : Juin 2020, sur Légifrance: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000038314868&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190325>
89. Légifrance. (2016, Juillet 3). *Code de la santé publique - Article R1114-1*. Consulté le : Mai 2020, sur Légifrance: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=EE48C7BCF52F45D>

244AE6960AC743BC5.tplgfr31s_2?idArticle=LEGIARTI000032828915&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=

90. Légifrance. (2019, Juillet 27). *LOI n° 2015-1776 du 28 décembre 2015 relative à l'adaptation de la société au vieillissement*. Consulté le : Mai 2020, sur Légifrance: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031700731>
91. Légifrance. (2016, Janvier 26). *LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé*. Consulté le : Juin 2020, sur Légifrance: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031912641&categorieLien=id>
92. Légifrance. (2019, Mars 25). *Code de la santé publique - Article L1114-1*. Consulté le : Avril 2020, sur Légifrance: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000038314868&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190325>
93. Légifrance. (2019, Février 13). *LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé*. Consulté le Août 2020, sur légifrance: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichLoiPubliee.do?idDocument=JORFDOLE000029589477&type=echeancier&typeLoi=&legislature=14>
94. ANSM. (2018, Février 5). *Actualisation des "Bonnes pratiques de pharmacovigilance" - Point d'Information*. Consulté le : Mai 2020, sur ANSM: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-des-Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-Point-d-Information>
95. ANSM. (2017). *Processus de sanctions financières*. Consulté le : Juillet 2020, sur ANSM: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Processus-de-sanctions-financieres/Processus-de-sanctions-financieres/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Processus-de-sanctions-financieres/Processus-de-sanctions-financieres/(offset)/0)
96. WHO. (2000). *Les effets indésirables des médicaments*. Consulté le : Juillet 2020, sur www.who.int: https://www.google.com/search?q=d%C3%A9finition+effet+ind%C3%A9sirable&rlz=1C1GCEB_enFR890FR890&oq=d%C3%A9finition+effet+ind%C3%A9sirable&aqs=chrome..69i57j0l6j69i60.7216j1j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8&safe=active&ssui=on
97. Légifrance. (2017, Janvier 12). *Code de la santé publique - Article R5124-2*. Consulté le : Juillet 2020, sur Légifrance: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915076&dateTexte=&categorieLien=cid>
98. LEEM. (2018, Avril 24). *Innovation & Santé Pharmacovigilance*. Consulté le : Août 2020, sur www.leem.org: <https://www.leem.org/pharmacovigilance>

99. ANSM. (2017). *Surveillance des médicaments - Médicaments sous surveillance renforcée*. Consulté le : Mai 2020, sur ANSM: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/(offset)/0)
100. ANSM. (2017). *Surveillance des médicaments - Mesures additionnelles de réduction du risque*. Consulté le : Avril 2020, sur ANSM: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1)
101. ANSM. (2017). *Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)*. Consulté le : Avril 2020, sur ANSM: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0)
102. Légifrance. (2019, Décembre 28). *Code de la santé publique - Article L5121-12-1*. Consulté le : Avril 2020, sur Légifrance: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025086118>
103. ANSM. (2017). *Autorisations temporaires d'utilisation (ATU)*. Consulté le : Mai 2020, sur ANSM: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1)
104. Journal officiel de l'Union européenne - EUR-Lex. (2004, Mars 31). *Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*. Consulté le : Juin 2020, sur Journal officiel de l'Union européenne - EUR-Lex: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1594302301307&uri=CELEX:32004L0024>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.