

SYNTHÈSE DE DOSSIER

NATURE DE L'ÉPREUVE

Il s'agit d'une épreuve qui fait appel à la réflexion, à l'esprit d'analyse du candidat et, surtout, à sa capacité à distinguer l'essentiel de l'accessoire.

Les candidats reçoivent un dossier centré sur un problème donné, à caractère social, culturel, économique, comportant un certain nombre de documents sur le problème posé.

Il s'agit, dans un bref délai, d'en extraire les informations qui paraissent essentielles, en vue de fournir une synthèse portant sur la compréhension du texte.

MÉTHODOLOGIE PROPOSÉE

A) Analyse des documents du dossier

Le candidat doit procéder à la lecture et à l'analyse rigoureuse des documents, pris d'abord isolément, puis dans leur ensemble. La brièveté de l'épreuve n'autorise que deux lectures :

- la première lecture doit permettre de découvrir le cadre du sujet et son contenu, d'effectuer la recherche initiale des idées fondamentales, des axes thématiques du dossier ;
- la seconde lecture, plus rapide, doit aboutir à relever dans l'ensemble des documents, l'identité, l'opposition, la contradiction ou la complémentarité... des idées forces du dossier.

B) Elaboration du plan

Le plan doit traduire une démarche réfléchie du candidat sur les axes essentiels du dossier. Il ne doit donc pas être une succession neutre de titres ou une juxtaposition des documents du dossier.

Le travail de synthèse doit donc être construit à partir d'une idée générale. Le plan doit être clair, spécifique au sujet, expressif pour le lecteur, cohérent dans la progression et vis-à-vis du dossier : il doit répondre avec précision et rigueur à la problématique d'ensemble du dossier, à partir des seules données de ce dossier. Il doit contenir des structures apparentes avec des titres et des sous-titres.

C) Rédaction

La rédaction peut être facilitée par l'exploitation ou la reproduction adroite, des meilleures expressions et phrases des textes.

Le style doit être sobre, concis : les expressions vagues et passe-partout ou empruntées au langage parlé doivent être prohibées, ainsi que le style personnel. Les fautes de syntaxe et d'orthographe, l'irrespect des règles grammaticales et les impropriétés de langage pénaliseront les candidats.

La synthèse ne doit pas dépasser trois pages manuscrites. Cela exige d'éliminer toute formule inutile. Il convient cependant de soigner les transitions.

L'introduction ne doit pas dépasser deux à trois phrases. Il s'agit de présenter la nature du dossier et sa problématique. Parfois, une définition, ou la délimitation du

sujet, peut s'avérer nécessaire, mais l'annonce du plan dans ses superstructures (parties) est indispensable en fin d'introduction.

Le contenu de la synthèse doit être présenté de manière logique et cohérente : les idées, les démonstrations et illustrations doivent s'enchaîner de manière réelle et non artificielle.

Au-delà même de son esprit d'analyse et de synthèse, le candidat doit projeter sa personnalité et son intelligence dans les choix qu'il opère entre les idées et les faits du dossier, dans la progression de sa démarche intellectuelle, dans l'articulation formelle d'une idée à l'autre, dans le choix et l'utilisation des illustrations mises au service des idées qu'il avance et qui traduisent perception et maîtrise du dossier.

Pour cette épreuve, il est nécessaire que le candidat maîtrise bien son temps, aussi est-il suggéré le déroulement suivant :

- lecture et analyse : 45 minutes ;
- élaboration du plan : 15 minutes ;
- rédaction de la synthèse et transcription sur la copie d'examen : 60 minutes.

Critères d'évaluation

Ils porteront sur les aspects suivants :

- formulation d'un plan rigoureux ;
- pertinence de l'analyse et perception de l'essentiel ;
- clarté de la synthèse par une bonne maîtrise de la langue écrite.

SYNTHÈSE DE DOSSIER

DURÉE : 2 HEURES.

CONSIGNES

A partir des seuls documents fournis, les candidats doivent rédiger une note de synthèse de TROIS PAGES MAXIMUM.

Il est rappelé que la Synthèse doit mettre en évidence les idées essentielles du dossier, sans aucun commentaire personnel, dans le cadre d'un PLAN aux structures apparentes (I^e Partie, A, B, II^e Partie, A, B) comportant chacune un titre, et traduisant une démarche réfléchie sur l'ensemble des éléments contenus dans le dossier.

Chaque fois qu'un candidat, dans la Synthèse, se réfère à un ou plusieurs documents du dossier, il doit citer entre parenthèses le ou les numéros du ou des documents concernés (exemple : doc. 1, doc. 2...).

SUJET

MEDICAMENTS ET PHARMACOVIGILANCE

Document 1 : PEREZ Martine, « Les crises du médicament », *Les Tribunes de la santé*, n° 20, 2008/3.

Document 2 : TROUVIN Jean-Hugues, « L'évolution de l'expertise sur le médicament ? », *Les Tribunes de la santé*, n° 27, 2010/2.

Document 3 : DURAND-PARENTI Chloé, « Haro sur les médicaments douteux ? », *LePoint.fr*, 6 janvier 2011.

Document 4 : VALLANCIEN Guy, « Mediator : ne pas inventer un remède pire que le mal », *Les Echos*, 25 janvier 2011.

Document 5 : « Focus », *Les Tribunes de la santé*, n° 30, 2011/1.

Document 6 : JOUAN Anne, « Servier et Wyeth ont menti aux autorités américaines pour vendre l'Isoméride », *Le Figaro*, 8 juin 2011.

Document 7 : COLLEN Vincent, « Police du médicament : l'heure des réformes a sonné », *Les Echos*, 20 juin 2011.

Document 8 : DROIT Roger-Pol, « Quand le remède est un poison », *Les Echos*, 14 septembre 2011.

Document 9 : CUNEO Louise, « Parkinson – Le médicament qui rend accro au sexe et aux jeux », *LePoint.fr*, 13 octobre 2011.

DOCUMENT 1

« Les crises du médicament »

Lorsque l'on cite les progrès de la médecine au cours des vingt dernières années, on évoque les greffes d'organes, la microchirurgie réparatrice, l'émergence de la thérapie cellulaire ou encore les progrès de l'électrostimulation en neurochirurgie. On oublie trop souvent le développement fulgurant de la pharmacie qui a contribué, plus que tout ce qui vient d'être cité, à l'augmentation de l'espérance de vie. Aujourd'hui, tout le monde ou presque prend des comprimés, depuis la naissance jusqu'à la mort. Fluor ou vitamine D dans la petite enfance, vaccinations multiples, pilule contraceptive, antalgiques, antihypertenseurs, anti-inflammatoires, protecteurs gastriques, pilule contre l'impuissance, contre l'obésité, la dépression, l'insomnie, le diabète, le cholestérol, sans compter bien sûr les antibiotiques, les corticoïdes, les hormones diverses et variées... Le développement de cette extraordinaire pharmacopée a incontestablement permis d'améliorer non seulement la quantité, mais aussi la qualité de la vie.

Un produit pas comme les autres

Pendant, le médicament n'est pas un bien de consommation comme tous les autres. Il peut être efficace dans certaines situations mais pas dans toutes. Il n'est pas dénué d'effets secondaires ni de complications. C'est le rôle du médecin, lors de la prescription, de mettre en balance les bénéfices attendus du produit avec ses risques éventuels, avant de tendre l'ordonnance au patient. Or, l'industrie pharmaceutique, elle, est bien une industrie comme les autres, avec la pression des actionnaires, le besoin d'être plus fort que la concurrence au risque de mourir, avec la nécessité de promotion par le biais du marketing et enfin avec la finalité de tout ce processus : vendre le maximum de médicaments possible pour accroître les bénéfices.

C'est ce tiraillement entre le médicament « produit pas comme les autres » et la firme pharmaceutique « industrie comme les autres » qui est à l'origine de plusieurs crises sanitaires graves au cours des dernières années. C'est également le fréquent mélange des genres, c'est-à-dire la double allégeance de certains universitaires spécialistes académiques d'une maladie donnée et experts rémunérés à ce titre par certains industriels, qui contribue à jeter la suspicion sur la qualité des travaux scientifiques censés évaluer l'efficacité de certains médicaments. Dans presque toutes les crises sanitaires concernant les médicaments se trouve un expert de haut niveau, de connivence plus ou moins consciente avec l'industrie pharmaceutique, qui brouille les pistes en minimisant ou en niant les risques du produit, en réinterprétant les résultats d'enquête inquiétants sous un jour favorable.

Les différentes affaires récentes [...] ont contribué à inciter les autorités de tutelle à édicter des règles de contrôle et de surveillance des médicaments plus lourdes. C'est une nécessité dont l'avenir dira si elle est suffisante. Une chose est sûre, le marché pharmaceutique est passé en cinquante ans d'une production artisanale à une fabrication de masse. Si une molécule n'induit un risque grave que pour une personne traitée sur mille et si ce produit est délivré à mille personnes, les conséquences sont faibles, voire passeront inaperçues. Mais si des dizaines de millions de personnes prennent le médicament (le cas est assez fréquent aujourd'hui avec les fameux *blockbusters* contre le diabète,

l'hypertension ou les rhumatismes), il y aura plusieurs centaines, voire plusieurs milliers de victimes. La mondialisation économique a aussi pour corollaire celle des risques sanitaires. [...]

La poursuite du profit

Certaines faillites ne doivent cependant pas faire oublier les services rendus par les médicaments. C'est avant tout la soif de vente massive qui explique les échecs. Le Sénat il y a quelques mois a rendu public un rapport très courageux sur la politique du médicament. Il soutient une évidence rarement exprimée par des politiques, parfois liés de manière occulte aux industriels du médicament : l'évaluation des médicaments et la formation continue des médecins doivent être indépendantes de l'industrie pharmaceutique. Dans ce rapport intitulé « Restaurer la confiance », les sénateurs estiment d'abord que la lisibilité et la transparence des structures en charge de la politique du médicament doivent être améliorées. En particulier, la mission demande que leurs modalités de financement soient revues et renforcées afin d'assurer leur indépendance financière, notamment à l'égard des laboratoires pharmaceutiques qui représentent aujourd'hui 80 % du budget de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Ils demandent aussi qu'un effort particulier soit fait pour assurer la transparence des travaux des agences en charge du médicament.

Pour ce qui est de la formation initiale et continue, le rapport souligne que les étudiants sont « soumis très tôt à l'influence des laboratoires ». Mais c'est surtout la formation médicale continue qui est critiquée car « son financement provient actuellement à 98 % de l'industrie pharmaceutique ». Par ailleurs, le rapport dénonce la « visite médicale » aux médecins, qui constitue le premier moyen de promotion des médicaments pour les firmes et qui influence considérablement les comportements de prescription. Il met également en cause « une presse médicale sous influence » : « les laboratoires contrôlent par ailleurs les leaders d'opinion que sont les journaux médicaux », peut-on lire dans ce document. Pour qu'un médicament soit autorisé, il doit faire l'objet d'une évaluation déléguée à des experts. Ici encore, le rapport déplore l'insuffisante indépendance des experts à l'égard de l'industrie. Faut-il pour autant diaboliser systématiquement l'industrie pharmaceutique ? Je ne le pense pas. La médiatisation [de] différentes affaires [...] a contribué à renforcer au cours des deux dernières années l'évaluation des médicaments, notamment après leur mise sur le marché. Mais il est sûr aussi que les médecins généralistes ont un rôle majeur à jouer en limitant les prescriptions inutiles et en remplaçant, comme cela se fait en Norvège par exemple, des ordonnances de médicaments par des ordonnances vertes. Il s'agit simplement de recommander une meilleure hygiène de vie, de manger plus de légumes, moins de graisses, de faire de l'exercice physique plusieurs fois par semaine. Cette stratégie permet d'obtenir des bons résultats dans toutes sortes de maladie : le diabète, l'hypercholestérolémie, l'hypertension...

DOCUMENT 2

« L'évolution de l'expertise sur le médicament ? »

De nos jours, avec la mondialisation du développement et l'abolition des frontières en matière de recherche et d'offre thérapeutique pour des produits de plus en plus sophistiqués et développés pour un rayonnement mondial, la nécessité d'harmoni-

ser certains critères d'évaluation est apparue. Les critères nationaux ou européens deviennent internationaux, grâce notamment à l'initiative de la Conférence internationale d'harmonisation (ICH, qui a débuté ses travaux en 1990), et sont adoptés par l'ensemble de la communauté scientifique des développeurs et des autorités compétentes.

Ces référentiels, maintenant tripartites, permettent : 1) aux développeurs une meilleure connaissance et visibilité de ce que l'on attend d'eux, 2) aux évaluateurs de consigner formellement leurs attentes et leurs exigences, exigences qui ont même pu être critiquées et/ou commentées pour amélioration ou reconsidération lors de leur élaboration et publication. ICH a ainsi contribué ces quinze dernières années à optimiser les plans de développement et à harmoniser les formats de dossier pour la soumission des données. Ces interactions entre évaluateurs (les autorités compétentes) et développeurs (l'industrie pharmaceutique) ont permis, au travers des dialogues constructifs où chaque partie a su se remettre en question, l'émergence de standards et référentiels mutuellement partagés.

L'exercice d'évaluation/expertise présente d'autres caractéristiques qu'il faut souligner ici :

- Incertitude et caractère « temporel » de l'évaluation : en effet, les éléments factuels de développement consignés dans le dossier (qui représentent souvent plus de dix ans de travail dans les trois domaines) restent partiels et incomplets dans la mesure où il est difficile, sinon impossible, à partir de modèles de laboratoire (tests sur animaux ou sur systèmes *ex vivo*, *in vitro*), à partir des essais cliniques par nature limités en nombre de malades inclus ou en durée de traitement et d'observation, de mimer et reproduire l'ensemble des situations cliniques auxquelles le médicament sera confronté lorsqu'il sera utilisé en population générale. De plus, les méthodes d'investigation scientifique et clinique évoluent rapidement, ouvrant de nouvelles perspectives et d'autres limites de détection et prédiction. Ainsi, ce qui pouvait ne pas être détecté ou observé lors du développement ou de l'évaluation le sera lors de l'utilisation plus large du produit ou simplement avec les progrès scientifiques ;

- L'évaluation qualitative ou quantitative pour une estimation aussi objective que possible du rapport Bénéfice/Risque (B/R) n'est pas une équation aux dimensions mathématiques définies : « avantages attendus » et « inconvénients attendus ou plausibles » sont appréciés selon des échelles plus qualitatives que quantitatives et varieront au cours du temps...

De même, au stade de l'avis final et de la décision, une fois achevée l'évaluation technique de chaque partie du dossier, les évaluateurs/experts devront se forger leur « intime conviction » sur le rapport B/R en étant partagés entre deux options :

- permettre un accès rapide au marché à un nouveau produit potentiellement prometteur, mais pour lequel des données sont encore incomplètes,

- bloquer l'accès au marché d'un produit qui ne serait pas suffisamment sûr ou dont l'efficacité n'a pas été suffisamment établie, alors que des patients sont en attente de solutions thérapeutiques dans plusieurs domaines cliniques où les besoins médicaux ne sont pas couverts.

Rappelons que, pour les autorités de santé, une décision négative (trop précautionneuse) n'entraîne pas de « sanction », alors que la réaction (critique, perte de confiance du public, etc.) est immédiate en cas de décision positive qui se révèle problématique, voire catastrophique en terme de sécurité d'emploi.

DOCUMENT 3

« Haro sur les médicaments douteux ? »

Peu efficaces mais réputés dangereux, plusieurs médicaments vendus en France font désormais l'objet de fortes suspicions.

Depuis le scandale du Mediator, retiré du marché en novembre dernier et qui pourrait être à l'origine de 500 à 2 000 décès, un vent de défiance semble s'être abattu sur l'industrie pharmaceutique. C'est aujourd'hui au tour du vasodilatateur Buflo-médil, commercialisé depuis 1976, de faire l'objet d'une réévaluation qui pourrait aboutir à son interdiction par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) dans les prochaines semaines. « Des effets indésirables neurologiques et cardiaques, parfois mortels, ont, en effet, été rapportés en cas de mésusage de ce médicament », explique Thierry Vial, président du centre de pharmacovigilance de Lyon, dans une interview accordée au *Point.fr*.

Dans ce contexte de suspicion, l'étau pourrait bientôt se resserrer autour d'autres molécules dont la balance bénéfices/risques laisse à désirer, selon la revue médicale *Prescrire*, qui avait déjà tiré la sonnette d'alarme pour le Mediator. Ce magazine, qui fait actuellement l'objet d'une action en justice engagée par un laboratoire qui l'accuse d'avoir dénigré « de manière fautive » l'un de ses produits, le Protopic, vise notamment deux autres médicaments.

Cher et peu efficace

D'abord, la Vinflunine, un anticancéreux cytotoxique utilisé, en deuxième ligne, dans le traitement de certains cancers avancés de la vessie qui serait responsable de « troubles hématologiques fréquents, souvent graves, parfois mortels, de troubles intestinaux sévères, de neuropathies » et même « de troubles cardiaques ». Commercialisé sous le nom de Javlor, il serait vendu, malgré une « efficacité modeste », à un « coût prohibitif ».

Des affirmations contre lesquelles le laboratoire Pierre Fabre s'inscrit en faux, soulignant que « les prix des médicaments ne sont pas fixés par les laboratoires mais par le Comité économique des produits de santé » et que « le prix de la Vinflunine est, en France et en Espagne, le plus bas d'Europe ». Le laboratoire ajoute que « l'autorisation de mise sur le marché de la Vinflunine a été délivrée par l'European Medicines Agency (EMA) à la suite d'un rapport bénéfice/risque considéré comme positif dans l'indication retenue ». Or, pour Pierre Mouchel, responsable médical pour la France de Pierre Fabre oncologie, « depuis lors, aucune nouvelle donnée d'utilisation ne justifie une réévaluation de la Vinflunine qui est le seul produit aujourd'hui autorisé » dans cette indication.

Banni à l'étranger

Egalement dans le collimateur de la revue *Prescrire*, le Nimésulide, commercialisé sous le nom de Nexen et prescrit dans le traitement de l'arthrose et contre

les règles douloureuses, provoquerait des hépatites sévères pouvant aller jusqu'à nécessiter une greffe. Il a déjà été banni dans plusieurs pays européens tels que l'Espagne, la Finlande ou l'Irlande, mais il continue d'être prescrit en France alors même que des alternatives thérapeutiques existent.

« Notre produit a déjà fait l'objet de deux enquêtes de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament qui ont jusqu'ici toujours conclu que sa balance bénéfices/risques était positive, une troisième est en cours », répond le laboratoire Therabel Lucien Pharma, fabricant du Nexen, qui précise que son produit « ne comporte pas plus d'effets indésirables que les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ».

Un point de vue que ne semble pas partager l'Afsapps, « pas très favorable à ce produit » selon les mots de la directrice de son département surveillance des risques, Anne Castot. « Nous attendons que l'Agence européenne du médicament arrête sa position pour prendre d'éventuelles mesures au plan national », explique-t-elle.

Technocrates aux commandes

Mardi, le ministre de la Santé Xavier Bertrand s'était empressé de réagir aux dénonciations de *Prescrire* en indiquant que des procédures étaient engagées, depuis plusieurs mois, pour réévaluer les risques relatifs à certains médicaments, mais qu'il faudrait « peut-être même aller plus vite pour prendre des décisions » et envisager de « renforcer » et d'« accélérer la pharmacovigilance ».

Actuellement, pour prendre une décision de retrait d'un médicament, il faut l'avis de plusieurs commissions composées d'experts qui rendent des avis anonymes. Un processus long et complexe où la responsabilité paraît diluée, d'autant que la direction de l'Afssaps est généralement assurée par de hauts fonctionnaires, d'excellents technocrates disposant de très bonnes compétences juridiques mais n'ayant souvent aucune formation médicale.

A ce sujet, le président de l'Institut Necker Philippe Even dénonçait dans une interview au *Point.fr*, le 27 décembre dernier, une direction « prisonnière de l'avis que lui donnent ses experts dont la moitié sont achetés ». « Il faudrait qu'il n'y ait plus qu'une seule commission, que les votes soient nominaux et clairement publiés afin que la responsabilité de chacun apparaisse. Enfin, à la tête de cette institution, il conviendrait de nommer quelqu'un qui ait une expérience de la pharmacie ou de la médecine, voire les deux à la fois. Et, déjà, les choses iraient beaucoup mieux », préconisait-il.

Peut-être est-ce donc tout le système français, voire européen, de contrôle des médicaments qui mériterait à présent d'être revu.

DOCUMENT 4

« Mediator : ne pas inventer un remède pire que le mal »

L'industrie du médicament est faite pour vendre des boîtes de pilules actives contre les maladies, est-ce un tort ? Parce qu'un laboratoire a lourdement failli, faut-il vouer aux gémonies toute la profession ? Souvenons-nous des millions d'in-

dividus qui bénéficient chaque jour des progrès de la science et des produits de santé mis sur le marché. Quand l'industrie du médicament aura quitté la France qu'aurons-nous gagné ? Une dépendance de plus et le sourire béat des pourfendeurs de l'économie capitaliste. La vraie question, mise sur la place publique par l'affaire du Mediator, concerne les rapports entre l'industrie et les différents acteurs de santé, médecins, experts, universités, associations de patients, syndicats et autres, jusqu'aux partis politiques. [...]

Pour limiter la dispersion et l'irresponsabilité, la concentration des structures est une impérieuse nécessité. Il y a urgence à regrouper en trois pôles : sécurité, prévention et pratique médicale, les multiples agences, instituts et autres autorités.

Ainsi, le pôle sécurité réunirait l'Afssaps (produits de santé), l'Afssa (sécurité alimentaire) et l'Afests (sécurité au travail) ; le pôle prévention regrouperait l'Institut national de veille sanitaire (INVS) et l'Institut national de la prévention (INPS) ; et le pôle pratiques médicales et professionnelles de santé, la Haute Autorité de santé (HAS) et l'Institut national contre le cancer (Inca). Réduction des effectifs, abolition des postes créés uniquement pour bons services rendus et de ces doublons si chers à l'administration au prétexte de contrôler le voisin, accélération des circuits de décision, évaluation des résultats, tels sont les piliers d'une refonte de notre système de protection sanitaire qui traduirait un vrai changement dans l'organisation étatique.

La question des experts dits « indépendants » n'a aucun sens, car nul ne l'est vraiment. Les meilleurs scientifiques ou médecins dans un domaine sont sollicités par tous les organismes privés comme publics. Si l'expert indépendant n'est pas demandé, c'est parce que sa valeur ajoutée est nulle. L'essentiel consistera donc à dessiner de nouveaux circuits de décision qui empêchent la collusion, basés sur le contrat et son corollaire, la résiliation immédiate et sans appel en cas de conflit avéré. A ce prix seulement, nous retrouverons des institutions sanitaires dignes de leurs missions et en lesquelles nous ayons vraiment confiance.

DOCUMENT 5

« Focus »

L'affaire du Mediator met le doigt sur les défaillances du système de pharmacovigilance, dont le cadre est défini par des textes communautaires (une directive et un règlement) dont la révision vient d'être achevée. Cette réforme devrait entrer en vigueur en juillet 2012. Faut-il la remettre sur le métier pour tirer les leçons de cette nouvelle affaire ?

C'est le souhait du ministre français de la santé, Xavier Bertrand, qui a rencontré le commissaire européen J. Dalli pour lui faire part des leçons tirées par la France de l'affaire du Mediator. Trois pistes de travail ont en particulier été proposées : la première consiste à élargir la possibilité d'« inverser la règle actuelle » concernant les autorisations de mise sur le marché, pour développer les AMM délivrées par comparaison avec des médicaments de référence et non pas par rapport à un placebo ; la deuxième serait d'imposer aux laboratoires qui décident de retirer d'eux-mêmes un médicament l'obligation de saisir les autorités européennes dans tous les cas, et pas uniquement, comme aujourd'hui, lorsque des raisons de

sécurité sont invoquées (le laboratoire Servier avait en effet retiré de lui-même le Mediator pour des raisons commerciales en Espagne en 2003 sans avoir à avertir les autorités européennes) ; enfin, le ministre a souhaité plus de « transparence sur la question des déclarations d'intérêt et des conflits d'intérêts potentiels », et en particulier « sur les liens entre l'industrie pharmaceutique et l'ensemble des acteurs de santé ».

La Commission promet de ne pas rester inactive. Le commissaire Dalli s'est notamment engagé à apporter « tout le soutien possible » aux propositions françaises et d'analyser « toutes les implications qu'elles pourraient avoir ». Il a annoncé avoir demandé à ses services « d'utiliser l'incident du Mediator comme un *stress test* des nouvelles règles » et d'approfondir cette analyse pour voir « s'il y a toujours de la marge pour un resserrement supplémentaire des contrôles ».

Quelles sont ces nouvelles règles que le commissaire se propose ainsi de tester ? La directive et le règlement du 15 décembre 2010 ont cherché à renforcer une législation datant de 2001 (directive 2001/83). Ces textes ont été négociés dans des délais relativement brefs (moins de deux ans). Si les États membres resteront responsables de la collecte et la vérification des données sur la pharmacovigilance, ils devront alimenter une base de données européenne, Eudravigilance, dont la maintenance sera assurée par l'agence européenne du médicament. Une nouvelle commission scientifique sera créée au sein de cette agence, intitulée commission d'évaluation du risque et de pharmacovigilance, dont la mission sera de favoriser un plus large accès à l'évidence scientifique. Des auditions publiques pourront être tenues, quand les circonstances le justifient.

Enfin, la nouvelle directive prévoit un renforcement des études post-AMM, lesquelles seront désormais rendues possibles en recourant au mécanisme dit des AMM conditionnelles. Cette méthode d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle permettrait ainsi d'accorder des AMM sous la condition que le laboratoire s'engage à conduire des études épidémiologiques sur certains points qui n'auraient pas pu être (pour diverses raisons) approfondis pour le moment, notamment en raison du manque de connaissances scientifiques en la matière. Le nouvel article 22 encadre cette nouvelle procédure d'AMM conditionnelle en la réservant à des « circonstances exceptionnelles ». Il prévoit que cette souplesse ne peut être utilisée que si le demandeur « peut démontrer qu'il n'est pas en mesure, pour des raisons objectives et vérifiables, de fournir des informations complètes sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions normales d'utilisation » (alinéa 2) ; enfin, le maintien de l'autorisation de mise sur le marché est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions et la procédure doit être de durée limitée (alinéa 3).

La Commission évaluait à plus de 5 000 le nombre de vies épargnées grâce à la nouvelle législation, une estimation d'autant plus hasardeuse que la manière dont les laboratoires se saisiront de la nouvelle procédure d'AMM conditionnelle pour reprogrammer leurs essais cliniques afin d'en alléger le coût et la durée reste débattue.

DOCUMENT 6

« Servier et Wyeth ont menti aux autorités américaines pour vendre l'Isoméride »

Les laboratoires ont dissimulé des effets secondaires pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché du coupe-faim.

Début des années 1990. Servier veut introduire son coupe-faim vedette, l'Isoméride déjà commercialisé en France depuis 1985, aux États-Unis. En jeu, le juteux marché du surpoids américain. Ce sont les laboratoires américains Wyeth-Ayerst (racheté par Pfizer en 2009), American Home et la société Interneuron qui sont chargés de le commercialiser.

Seulement, en 1994 en Belgique, des patients qui ont consommé cet anorexigène ou son frère aîné, le Ponderal, développent des atteintes cardiaques, les valvulopathies. Trois médecins font des signalements d'effets indésirables au laboratoire et aux autorités sanitaires belges.

Selon des documents émanant du ministère belge de la Santé que *Le Figaro* s'est procurés, fin 1994, 22 cas sont ainsi notifiés. Le laboratoire va alors chercher à minimiser l'importance de cette information à la Food and Drug Administration (FDA) l'équivalent de notre Agence du médicament pour obtenir l'autorisation de commercialiser son coupe-faim. Sur les fiches transmises à la FDA, ces pathologies cardiaques seront qualifiées de « *non serious* » (non graves) afin de ne pas éveiller l'attention des autorités sanitaires américaines.

Il faut dire que le contexte n'est pas facile pour Servier. L'Isoméride et le Ponderal sont déjà soupçonnés de provoquer une autre maladie grave, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), une pathologie pouvant nécessiter une greffe des poumons.

En 1991, l'hôpital Béclière de Clamart relève une augmentation importante du nombre d'HTAP qui coïncide avec la commercialisation de l'Isoméride en France. Le laboratoire lance alors une étude internationale sur le sujet menée par le Pr Lucien Abenhaïm, un expert reconnu en épidémiologie et en santé publique. C'est justement en raison du risque d'HTAP que la FDA refuse la commercialisation de l'Isoméride en février 1995. Deux mois après le rapport d'Abenhaïm, en mai 1995, la France décide d'interdire l'Isoméride et le Ponderal (ainsi que le Mediator) dans les préparations magistrales (les mélanges réalisés par les pharmaciens sur ordonnances des médecins). Mais elle laisse en vente ces trois médicaments conditionnés en boîte, avec des restrictions d'usage.

L'affaire tombe plutôt mal pour Servier. Le 28 septembre, nouvel échec pour le laboratoire auprès de la FDA. Puis Servier remporte la partie à l'arraché : le 16 novembre 1995, par six voix contre cinq, la FDA autorise la commercialisation de l'Isoméride. Outre-Atlantique, il s'appellera le Redux. Si les valvulopathies observées en Belgique n'avaient pas été qualifiées de « *non serious* », le Redux n'aurait très certainement jamais été commercialisé aux États-Unis.

Un an et demi après, la Mayo Clinic située à Rochester dans le Minnesota recense 28 malades souffrant de valvulopathies que les médecins attribuent au Redux. Et

lorsque Interneuron interroge le laboratoire français, celui-ci mentionne certes les cas belges mais minimise leur importance.

« Rétention d'information »

Dans une lettre datée du 2 juillet 1997 que *Le Figaro* s'est procurée, Brigitte Riveline, la vice-présidente de Servier Amérique (dont la présidente est Madeleine Tremblay, l'épouse actuelle de Jacques Servier) écrit au numéro deux d'Interneuron : « Un seul médecin a rapporté environ 20 cas » de valvulopathies. En réalité, ce sont trois médecins qui ont fait des déclarations. Pour disculper le médicament, elle écrit également que tous ces malades belges avaient pris des herbes chinoises (dont certaines avaient été interdites suite à l'apparition de maladies rénales) dans le but de perdre du poids. Or seuls 13 d'entre eux en avaient effectivement pris, selon un rapport des autorités sanitaires belges de janvier 1995 et transmis à Servier.

Moins de deux ans après l'autorisation de mise sur le marché américain, en septembre 1997, la FDA impose le retrait du médicament. Elle l'accuse de favoriser des valvulopathies. Servier retire ses anorexigènes dans plus de 80 pays dont la France.

Pour la seule année 1996, outre-Atlantique, le Redux a rapporté 300 millions de dollars à la firme et jusqu'à 200 000 ordonnances étaient rédigées par semaine. Si aux États-Unis et au Canada, le laboratoire a dû faire face à des *mass-actions* géantes de plus de 155 000 patients pour un coût dépassant les 21 milliards de dollars, en France, seules trois actions en justice ont été intentées par des victimes de l'Isoméride. Entre 1985 et 1997, plus de 7 millions de Français en ont consommé. « Il y a eu une stratégie systématique de rétention d'information vis-à-vis de la FDA, estime l'avocat américain Keith Altman, spécialiste des procès contre l'industrie pharmaceutique. Et une fois que le laboratoire a obtenu l'autorisation de mise sur le marché, il a tout fait pour minimiser les risques liés à son médicament. »

Le Mediator (qui n'a jamais été commercialisé aux États-Unis) a été retiré du marché français en novembre 2009 pour valvulopathies. En raison de sa parenté chimique avec l'Isoméride, le laboratoire aurait pu suspendre beaucoup plus tôt sa commercialisation.

DOCUMENT 7

« Police du médicament : l'heure des réformes a sonné »

Sept mois après l'éclatement du scandale du Mediator, le gouvernement va modifier la façon dont les médicaments sont mis sur le marché et retirés en cas de problème. L'Igas rend demain la deuxième partie de son « enquête sur le Mediator ».

C'est une semaine décisive pour le médicament en France. Sept mois après l'éclatement du scandale du Mediator, Xavier Bertrand, le ministre de la Santé, s'apprête à annoncer une réforme d'envergure de la « police » des produits de santé. Les travaux préparatoires sont terminés. Demain, l'Inspection générale des affaires sociales rendra la deuxième partie de son « enquête sur le Mediator », qui proposera des améliorations pour le dispositif de pharmacovigilance (la surveillance des médicaments). Jeudi, le ministre recevra la synthèse des six groupes de travail des as-

sises du médicament qui se sont tenues depuis le mois de février. Et l'Assemblée nationale vient de finaliser son rapport sur le même sujet.

Le gouvernement a lancé ces travaux après l'émotion et l'inquiétude suscitées par le Mediator, cet anorexigène des Laboratoires Servier accusé d'avoir tué au moins 500 personnes en France et d'en avoir invalidé des milliers d'autres. Les attentes sont donc fortes. Tout le circuit du médicament a été passé au crible, depuis l'autorisation de mise sur le marché (AMM) jusqu'au retrait éventuel, en passant par la promotion des laboratoires et la prescription des médecins.

Le gouvernement veut d'abord modifier la procédure d'AMM. Objectif : éviter de commercialiser de nouveaux produits dont les risques sont mal connus alors qu'ils n'apportent rien de plus que les molécules déjà prescrites. Xavier Bertrand souhaite que les essais cliniques les comparent non seulement à des placebos mais aussi aux traitements de référence en usage.

Réévaluation permanente

La procédure d'AMM sera plus transparente. Les conflits d'intérêts touchant les experts, travaillant à la fois pour l'Afssaps et pour l'industrie, seront mieux surveillés. Depuis avril, déjà, les réunions de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) sont filmées et les vidéos accessibles quelques jours plus tard sur le Web. Auparavant, seuls des comptes rendus écrits étaient publiés, deux ou trois mois après la réunion.

Une fois le médicament mis sur le marché, il faudra mieux le surveiller. « *Nous n'avons pas assez de signalements d'effets indésirables* », explique Dominique Maraninchi, qui dirige l'Afssaps depuis février. Grâce à un décret paru il y a quelques jours, les patients et associations de patients peuvent désormais les signaler directement auprès de l'agence, en remplissant un formulaire en ligne. Pour aller plus loin, la mission de l'Assemblée suggère de mettre en place une commission associant des experts de l'AMM et des experts en pharmacovigilance. Ce qui permettrait, en théorie au moins, de réévaluer le rapport bénéfices/risques des produits de façon permanente. Dominique Maraninchi veut aussi signer un accord avec l'assurance-maladie pour multiplier les études lorsqu'un doute existe. C'est grâce aux bases de données de l'assurance-maladie que l'Afssaps a pu suspendre, début juin, l'Actos, un antidiabétique soupçonné de favoriser le cancer de la vessie. Quant aux médicaments dont le « service médical rendu » est jugé insuffisant, ils seront systématiquement déremboursés, a promis Xavier Bertrand.

Le gouvernement devra aussi répondre à deux questions très controversées. Faut-il mieux encadrer les prescriptions des médecins ? Les prescriptions « hors AMM », montrées du doigt dans le cas du Mediator, pourraient être restreintes. « *Le hors-AMM doit demeurer l'exception* », plaide Dominique Maraninchi. Autre sujet polémique, les visiteurs médicaux des laboratoires pharmaceutiques, chargés de promouvoir les produits auprès des médecins. Le rapport de l'Assemblée demande que la visite médicale soit « *mieux encadrée* ».

DOCUMENT 8

« Quand le remède est un poison »

Les premiers concernés sont ceux qui ont perdu leurs proches ou leur propre santé. Mais le scandale du Mediator, que suivra peut-être bientôt celui du Protelos, interpelle en fait tout le monde. Au-delà des victimes, de la responsabilité des laboratoires Servier, des fraudes éventuelles, des manquements possibles des instances de contrôle, de l'intervention de l'Etat, des réformes déjà proposées, ce sont bien le statut du médicament et sa commercialisation qui se trouvent en question. Sur ces points, la pensée philosophique a eu, de longue date, son mot à dire. Il peut se réactualiser.

Singularité du problème : on se trouve face à deux éléments -le médicament, le fabricant -qui sont, l'un comme l'autre, à double face. Cette dualité du médicament, les Grecs de l'Antiquité l'avaient déjà repérée et analysée. Le même mot, « *pharmakon* », désigne en grec ancien à la fois le poison et le remède, la drogue salutaire et la malfaisante. Un même verbe, « *pharmakeuô* », dit selon les cas « administrer un médicament » ou bien « faire mourir par empoisonnement ». Partout, dans les textes anciens, ces deux faces cohabitent, indissociables, comme recto et verso.

Ce que savaient les Anciens, c'est que la même substance détruit ou guérit, soigne ou détériore, fait vivre ou mourir. Affaire de dose, de prescription, de circonstance. De ce point de vue, rien n'a changé : dans toutes les notices de nos médicaments, la liste cauchemardesque des « effets indésirables » nous rappelle, si nous voulions l'oublier, que les plus récentes molécules, comme les potions antiques, sont tantôt thérapeutiques et tantôt pathogènes. D'un versant à l'autre, la bascule est souvent incertaine, pas vraiment prévisible. Trop de paramètres et de variables individuelles entrent en jeu pour qu'on soit assuré de règles intangibles : les traitements s'ajustent au cas par cas. C'est pourquoi la médecine reste un art, et ne peut être totalement une science.

La double face du médicament en rencontre une autre – celle du médecin, entendu au sens large. Du côté du thérapeute coexistent en effet devoir de soigner et désir de s'enrichir. Là aussi, l'affaire est ancienne : ni Hippocrate ni Galien n'ignoraient ce dilemme, que toutes les déontologies médicales tranchent évidemment en faveur du soin : entre l'intérêt vital du patient et l'intérêt financier du médecin, il n'y a pas photo. Aujourd'hui, le serment de l'Ordre français des médecins (version 1996) contient toujours cette promesse décisive : « je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ».

Certes, on peut faire valoir que tout, dans les produits comme dans leur commerce, est plus complexe au ^{xxi}e siècle qu'autrefois : les molécules sont plus élaborées, l'industrie pharmaceutique distincte de la distribution et de la prescription, les procédures d'autorisation de mise sur le marché autrement encadrées. La combinaison des deux doubles faces (remède-poison, soin-gain) n'en reste pas moins centrale : quand le gain l'emporte sur le devoir de soin, le remède devient poison, par le jeu des dangers masqués, des prescriptions détournées, des documents truqués.

Que la justice fasse son travail, que des réformes entrent en vigueur, que la vigilance des citoyens s'exerce, voilà qui va de soi. A condition toutefois de ne pas

oublier que, sur la même racine linguistique, les Grecs avaient aussi forgé le mot *pharmacos*, qui désignait un bouc émissaire, celui qu'on sacrifiait en expiation des fautes de tous. On devrait donc éviter de confondre, si l'on ose dire, *brebis galeuse* et bouc émissaire. Le plus néfaste serait que chacun se croie dispensé de toute remise en cause par l'existence d'une affaire retentissante. Il appartient à tous les acteurs de cette filière cruciale — des laboratoires aux usagers, en passant par les pharmaciens, les prescripteurs et les autorités publiques — de faire le ménage et de repenser les règles. Sinon, le remède judiciaire ne serait en fait qu'un poison.

DOCUMENT 9

« Parkinson – Le médicament qui rend accro au sexe et aux jeux »

Le Requip, un médicament prescrit aux malades de Parkinson, a dévasté leur vie. Un avocat dénonce un scandale gardé sous silence.

Antoine Béguin est l'avocat d'une victime du Requip, un médicament toujours prescrit pour contrer les symptômes de la maladie de Parkinson. Mais les effets secondaires de ce traitement, addictions aux jeux d'argent et au sexe, sont dévastateurs et ont ravagé la vie de milliers de victimes. Dans son livre *Sexe et addictions sur ordonnance*, Antoine Béguin apporte la preuve que les laboratoires savaient, et accuse les autorités sanitaires d'immobilisme. Entretien.

Le Point.fr : vous avez défendu Didier Jambart, une victime du Requip. De quelles pathologies souffrait-il ?

Antoine Béguin : Didier Jambart avait une trentaine d'années lorsqu'on lui a diagnostiqué la maladie de Parkinson. C'était alors un père de famille sans histoires. Pour faire cesser ses tremblements, son neurologue lui a prescrit du Requip, un traitement classique pour ce type de diagnostic. Cet « agoniste dopaminergique » stimule la fabrication de dopamine, pour remplacer celle que les neurones détruits par la maladie ne fabriquent plus.

Cette molécule permet, certes, au patient de pouvoir de nouveau contrôler ses mouvements, mais perturbe, dans le même temps, le fonctionnement du « système de récompense » de son cerveau. Ce « système » permet au cerveau de traduire une situation en un message clair. Par exemple, lorsqu'un joueur classique perd plusieurs fois de suite à une machine à sous, son cerveau perçoit qu'il serait raisonnable d'arrêter. Chez un patient traité par un agoniste dopaminergique, comme le Requip, les échecs ne sont pas perçus comme tels, mais comme des « presque succès » : le joueur retente sa chance.

Le patient n'a donc plus de frein ?

A. B. : Effectivement. Ainsi, Didier Jambart a subi une désinhibition sexuelle, avec, dans un premier temps, la multiplication d'expériences homosexuelles jusqu'alors étrangères à ses habitudes. Puis il a commencé à avoir des comportements sexuellement déviants : sadomasochisme, exhibition sur Internet... Impossible pour lui de se contrôler. De même, il a commencé à devenir accro aux jeux en ligne. Ses pertes sont estimées à près de 150 000 euros ! Pour continuer à jouer alors qu'il était déjà ruiné, il s'est mis à vendre les jouets de ses enfants sur eBay, et a même

volé les cartes bleues de ses amis et collègues. Deux expertises, dont une pénale, ont été réalisées et ont conclu que ces addictions avaient pour origine le traitement médicamenteux.

Les laboratoires qui fabriquaient ces médicaments étaient-ils au courant de ces effets secondaires ?

A. B. : C'est justement ce qui me révolte : je me suis aperçu que tout cela était su et connu. Des références françaises en font même mention dès 1994, comme un ouvrage d'un neurologue, le professeur Pollak. Avant même la mise en circulation, en 1996, du Requip, les laboratoires savaient, ou ils auraient dû savoir. C'est en tout cas ce qu'a conclu le tribunal de Nantes, condamnant pour la première fois GlaxoSmithKline à verser 120 000 euros de dommages et intérêts à Didier Jambart (NDLR : Le laboratoire a fait appel).

Comment se défendent-ils d'avoir caché tout cela ?

A. B. : Le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK, fabricant du Requip) a expliqué qu'il était au courant des effets secondaires des agonistes dopaminergiques, mais qu'il pensait que sa molécule n'était pas concernée. En somme, le laboratoire a préféré jouer aux apprentis sorciers plutôt que de laisser le bénéfice du doute aux patients.

Les notices n'indiquaient-elles pas ces « effets indésirables » ?

A. B. : En 2003-2004, la notice du Requip mentionne parmi les effets secondaires possibles une « augmentation de la libido ». En 2006-2007, elle parle d'« hypersexualité ». On est bien en deçà de la réalité. On a voulu faire croire que les conséquences potentiellement graves de la prise de Requip pouvaient induire un effet positif. Rendez-vous compte : un pédophile déjà condamné par le passé s'est vu prescrire du Requip sans connaître ses effets potentiels... Et il a récidivé !