



N° 3552

---

# ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958

TREIZIÈME LÉGISLATURE

---

---

Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 22 juin 2011.

## RAPPORT D'INFORMATION

DÉPOSÉ

*en application de l'article 145 du Règlement*

PAR LA COMMISSION DES AFFAIRES SOCIALES

*en conclusion des travaux de la mission sur*

**le Mediator et la pharmacovigilance**

ET PRÉSENTÉ  
PAR M. JEAN-PIERRE DOOR,

Député.

---



## SOMMAIRE

	Pages
<b>AVANT-PROPOS</b> .....	7
<b>INTRODUCTION</b> .....	9
<b>I.- TIRER LES LEÇONS DU DRAME DU MEDIATOR : ASSURER LA COHÉRENCE ET LA TRANSPARENCE DU CIRCUIT DU MÉDICAMENT</b> .....	15
<b>A. CLARIFIER LES RESPONSABILITÉS DES AGENCES EN ADAPTANT LEUR FONCTIONNEMENT</b> .....	15
1. Renforcer le rôle propre de chaque autorité en adaptant ses moyens et son organisation.....	15
<i>a) Remédier aux insuffisances de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en révisant son fonctionnement</i> .....	15
<i>b) Maintenir le rôle spécifique de la Haute Autorité de santé</i> .....	19
<i>c) Conserver les atouts du Comité économique des produits de santé</i> .....	21
<i>d) Conférer à l'Institut national de veille sanitaire une mission générale de surveillance et de prévention de la mortalité et de la morbidité</i> .....	22
2. Garantir l'indépendance des autorités de santé, une exigence qu'impose l'affaire du Mediator.....	24
<i>a) Réformer le mode de financement de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé</i> .....	24
<i>b) Relever le défi de la compétence et de l'indépendance des experts</i> .....	27
<i>c) Mettre en œuvre un régime de publication exhaustive des liens d'intérêt</i> .....	28
<i>d) Renforcer le caractère collégial, contradictoire et transparent des procédures</i> .....	35
<b>B. INSTAURER UNE MEILLEURE COMMUNICATION ENTRE LES AUTORITÉS DE SANTÉ ET UTILISER L'OUTIL DU REMBOURSEMENT</b> .....	37
1. Mettre en place une structure de coopération entre les organismes compétents.....	38
<i>a) Veiller à l'échange d'informations entre les autorités de santé</i> .....	38
<i>b) Développer le rôle de coordination de la Direction générale de la santé</i> .....	40
<i>c) Garantir une information éclairée et rapide du ministre chargé de la santé</i> .....	42

2. Faire de la politique du remboursement un véritable moyen d'action.....	44
<i>a) Conserver une influence sur la consommation des produits bénéficiant d'une autorisation européenne de mise sur le marché .....</i>	44
<i>b) Prendre en compte l'amélioration du service médical rendu dans les décisions de remboursement des médicaments .....</i>	47
<b>II.- RÉNOVER LE SYSTÈME D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS.....</b>	49
<b>A. RENDRE PLUS EXIGEANTE LA DÉLIVRANCE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ .....</b>	49
1. N'accorder l'autorisation de mise sur le marché qu'après comparaison avec un véritable comparateur .....	49
<i>a) Ne délivrer l'autorisation de mise sur le marché qu'en cas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux thérapies existantes.....</i>	49
<i>b) Conserver la comparaison contre placebo en cas d'absence d'alternative thérapeutique.....</i>	51
2. Contrôler les autorisations temporaires d'utilisation .....	51
<i>a) Maintenir le dispositif de l'autorisation temporaire d'utilisation .....</i>	51
<i>b) Veiller à ce que le dispositif de l'autorisation temporaire d'utilisation ne soit pas détourné de son objet .....</i>	52
<b>B. SUIVRE LE MÉDICAMENT APRÈS SA MISE SUR LE MARCHÉ .....</b>	54
1. Pour conjurer les occasions manquées qui ont émaillé l'histoire du Mediator, revoir régulièrement la balance bénéfices/risques .....	55
<i>a) Réévaluer régulièrement les médicaments selon un processus dynamique.....</i>	55
<i>b) Réexaminer progressivement toute la pharmacopée.....</i>	56
2. Doter l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de moyens de contrainte accrus.....	57
<i>a) Suspendre l'autorisation de mise sur le marché en cas de non-respect des délais impartis aux laboratoires pour mener leurs études.....</i>	57
<i>b) Renverser la charge de la preuve en cas de doute sur la nocivité d'un produit.....</i>	58
<b>C. MIEUX CONTRÔLER LA PRESCRIPTION HORS AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.....</b>	59
1. Contrôler la prescription hors indications thérapeutiques .....	61
<i>a) Maintenir la possibilité de prescriptions hors autorisation de mise sur le marché.....</i>	61
<i>b) Mesurer et surveiller la prescription hors autorisation de mise sur le marché.....</i>	63
2. Mieux encadrer la prescription hors indications thérapeutiques.....	63
<i>a) Assurer le respect par les médecins de la réglementation.....</i>	63
<i>b) Encourager les extensions d'indications si nécessaire .....</i>	64

<b>III.- RENFORCER LA PHARMACOVIGILANCE POUR NE PAS REVIVRE L'HISTOIRE DU MEDIATOR.....</b>	<b>65</b>
A. CONSOLIDER LE DISPOSITIF DE PHARMACOVIGILANCE .....	65
1. Renforcer les atouts du système actuel .....	65
<i>a) Augmenter les moyens des centres régionaux de pharmacovigilance.....</i>	<i>66</i>
<i>b) Lutter contre la sous-notification des effets indésirables .....</i>	<i>69</i>
2. Faire jouer à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et à l'Europe tout leur rôle .....	70
<i>a) Accroître l'influence des pharmacovigilants au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé .....</i>	<i>70</i>
<i>b) Faire usage des nouveaux dispositifs européens .....</i>	<i>72</i>
B. POUR REMÉDIER À L'INSUFFISANCE DES SIGNAUX FAIBLES, ADOPTER UNE DÉMARCHE PLUS PROACTIVE.....	73
1. Promouvoir une pharmacovigilance prospective .....	74
<i>a) Mener des études pharmaco-épidémiologiques pour prévenir les dommages de santé publique.....</i>	<i>74</i>
<i>b) Assurer une veille scientifique nationale et internationale .....</i>	<i>76</i>
2. Être à l'écoute des alertes grâce à de nouveaux outils .....	77
<i>a) Utiliser les bases de données hospitalières ou issues de l'assurance maladie.....</i>	<i>77</i>
<i>b) Œuvrer en liaison avec la Commission nationale de l'informatique et des libertés.....</i>	<i>79</i>
<b>IV.- REDONNER CONFIANCE AUX ACTEURS DU SYSTÈME DE SANTÉ.....</b>	<b>85</b>
A. AMÉLIORER LA FORMATION ET L'INFORMATION DES MÉDECINS.....	85
1. Faire évoluer la formation des médecins .....	85
<i>a) Donner plus de place à la pharmacologie dans la formation universitaire .....</i>	<i>85</i>
<i>b) Renover la formation médicale continue .....</i>	<i>87</i>
2. Assurer au corps médical le bénéfice d'une information juste et équilibrée .....	88
<i>a) Mieux encadrer la visite médicale .....</i>	<i>88</i>
<i>b) Favoriser le pluralisme et la diversité de la presse médicale.....</i>	<i>90</i>
B. APRÈS LA CRISE DE CONFIANCE, RESTAURER LE CRÉDIT DU SYSTÈME DE SANTÉ AUPRÈS DE NOS CONCITOYENS.....	92
1. Éclairer le public sur les enjeux de santé.....	93
<i>a) Mieux communiquer sur les médicaments placés sous surveillance.....</i>	<i>93</i>
<i>b) Informer les patients sur le bon usage du médicament .....</i>	<i>94</i>
<i>c) Lutter contre la surconsommation médicamenteuse .....</i>	<i>94</i>

2. Garantir les droits des victimes.....	96
<i>a) S’inspirer du dispositif efficace mis en place à la suite du drame du Mediator.....</i>	<i>97</i>
<i>b) Réfléchir aux nouvelles formes d’indemnisation des victimes des accidents médicamenteux .....</i>	<i>99</i>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>101</b>
<b>LISTE DES 55 PROPOSITIONS DE LA MISSION.....</b>	<b>103</b>
<b>TRAVAUX DE LA COMMISSION.....</b>	<b>109</b>
<b>CONTRIBUTIONS DES MEMBRES DE LA MISSION.....</b>	<b>131</b>
<b>ANNEXE N° 1 : COMPOSITION DE LA MISSION .....</b>	<b>153</b>
<b>ANNEXE N° 2 : LISTE DES PERSONNES AUDITIONNÉES .....</b>	<b>155</b>
<b>ANNEXE N° 3 : LES CIRCUITS D’ÉVALUATION DU MÉDICAMENT .....</b>	<b>165</b>
<b>ANNEXE N° 4 : CHRONOLOGIE DES ÉVÉNEMENTS LIÉS AU MEDIATOR EN FRANCE ET À L’ÉTRANGER .....</b>	<b>167</b>

## AVANT-PROPOS

À la suite d'un drame sanitaire majeur – dont j'ai eu l'intuition pour la première fois en lisant une interview du docteur Irène Frachon, interrogée sur la censure, imposée par le tribunal de grande instance de Brest à l'initiative des Laboratoires Servier, du titre de son livre : « *Mediator, combien de morts ?* » – la Commission des affaires sociales s'est honorée en décidant la création d'une mission d'information sur le Mediator et la pharmacovigilance : il s'agissait de comprendre, puis de réformer notre système de sécurité sanitaire pour traiter les dysfonctionnements pouvant expliquer le retard mis à retirer un médicament inutile et même nocif.

La mission d'information sur le Mediator et la pharmacovigilance présente aujourd'hui le fruit de ses réflexions après cinq mois d'un intense travail.

Je veux rendre hommage au sérieux et à la constance de mes collègues, et au premier chef du rapporteur de la mission Jean-Pierre Door, qui ont travaillé en détail le sujet complexe qui nous occupait et ont participé aux vingt et une séances d'auditions, multipliant les questions précises et argumentées à l'intention de nos nombreux invités qui se sont succédé à un rythme soutenu.

La mission a en effet entendu un ensemble d'intervenants très varié, allant des responsables de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé aux professeurs de médecine et aux associations de patients, des directeurs de cabinet aux journalistes spécialisés, des syndicats de médecins aux ministres, sans oublier les épidémiologistes, les assureurs ou les représentants de la Commission européenne. Toutes les personnalités ou associations qui se sont manifestées auprès de nous ou que nous aurions aimé écouter n'ont malheureusement pas pu être auditionnées, faute de temps, mais elles nous ont bien souvent adressé des contributions écrites qui se sont révélées fort utiles.

Notre mission a fait la preuve de sa capacité à surmonter les clivages partisans pour s'interroger en profondeur sur les causes du drame du Mediator et sur les moyens d'en prévenir le renouvellement. Non pas que la mission se soit caractérisée par une uniformité d'opinion. Les différences d'approche n'ont pas manqué entre ses membres sur bien des sujets, qu'il s'agisse du rôle et de l'attitude de l'industrie pharmaceutique, de ceux de la presse médicale ou encore des modalités de recours à l'expertise. Mais ces divergences n'ont jamais pris le pas sur une volonté commune de comprendre pour mieux réagir.

Nos travaux ont renouvelé les interrogations déjà exprimées par le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales concernant l'aveuglement incompréhensible d'un certain nombre de responsables administratifs et le

comportement d'un laboratoire qui continue de s'enfermer dans une attitude de déni systématique et se refuse aujourd'hui encore à assumer pleinement ses responsabilités. Ces travaux ont aussi manifesté la nécessité d'un nouvel état d'esprit chez tous les acteurs du système de santé. À cet égard, si le rapport présente d'utiles perspectives de réorganisation, il n'en rappelle pas moins que les institutions sont ce qu'en font les hommes. De ce point de vue, les récentes nominations effectuées à la tête des autorités sanitaires laissent espérer un changement de culture, comme en témoigne la décision prise le 9 juin dernier par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de suspendre l'utilisation de la pioglitazone compte tenu des risques de cancer de la vessie qui y sont associés.

Si le rôle de la mission prend fin avec la publication du présent rapport, le drame sanitaire du Mediator, faisant suite à celui de l'Isoméride, continue : il appartient en effet au législateur de prendre le relais des missions d'information créées à l'Assemblée nationale et au Sénat. Il incombe à la justice d'établir les responsabilités des divers acteurs de ce drame, de déterminer s'il y a eu tromperie de la part des Laboratoires Servier et si certains ont fait obstacle à un fonctionnement adéquat du dispositif de sécurité sanitaire mis en place après les précédents drames sanitaires. S'agissant de l'indemnisation des trop nombreuses victimes, le ministre du travail, de l'emploi et de la santé Xavier Bertrand a proposé un dispositif auquel il faut reconnaître le mérite de la rapidité.

Toutefois l'indemnisation la meilleure n'effacera jamais le gâchis causé dans la vie de milliers de personnes par un produit nocif trop souvent pensé comme un moyen simple et facile de perdre quelques kilos. Que toutes les victimes trouvent ici l'expression de la solidarité de la représentation nationale à leur égard. Elles nous invitent à reconsidérer la question de l'indemnisation de l'ensemble des accidents médicamenteux : les victimes de l'Isoméride, molécule cousine et prédécesseur du Mediator, méritent aussi la solidarité nationale, comme, d'une manière générale, tous les patients victimes d'effets indésirables rares, qui n'ont pas les moyens de conduire de longues procédures de justice pour obtenir leur juste indemnisation...

Gérard BAPT

## INTRODUCTION

La mission d'information sur le Mediator et la pharmacovigilance a été constituée par la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale le 12 janvier 2011.

Il convient d'emblée d'en rappeler le rôle, l'objet et la méthode de travail. Le recours à des missions d'information par les commissions permanentes a pour objet d'assurer, comme le précise l'article 145 du Règlement, « *l'information de l'Assemblée pour lui permettre d'exercer son contrôle sur la politique du Gouvernement* ».

Ce n'est pas une commission d'enquête. Les missions d'information se distinguent essentiellement des commissions d'enquête, prévues par les articles 51-2 de la Constitution et 6 de l'ordonnance n° 58-1100 du 17 novembre 1958 relative au fonctionnement des assemblées parlementaires, en ce que ces dernières, créées par la voie d'une résolution votée en séance, sont dotées de moyens d'investigation plus importants, notamment d'un droit de citation directe et d'un pouvoir, attribué aux rapporteurs, de contrôle sur pièces et sur place.

La mission n'est pas non plus une instance juridictionnelle disposant des moyens de la justice et chargée d'une enquête à la recherche d'une responsabilité civile ou pénale. En effet, composée de onze députés <sup>(1)</sup> provenant de tous les groupes politiques représentés à l'Assemblée nationale, la présente mission d'information s'est fixé pour objectifs d'établir, en prenant en compte les travaux déjà réalisés, un diagnostic des causes ayant conduit au drame du Mediator et de formuler des propositions en vue de réformer le système de contrôle et d'évaluation du médicament. Nos compatriotes, sévères à juste titre pour les zones d'ombre qui ont émaillé l'histoire du Mediator, attendaient de leurs élus qu'ils fassent toute la lumière sur les origines de cet échec douloureux. Restaurer la confiance des Français dans leur système de santé était leur objectif.

Au terme d'une longue série d'auditions, le présent rapport ne s'attache donc pas tant à retracer l'histoire du Mediator, tâche qui a été accomplie avec précision par l'Inspection générale des affaires sociales <sup>(2)</sup>, qu'à mettre en lumière les principales défaillances du système du médicament révélées par cette affaire et à proposer les réformes propres à y remédier.

La mission a certes eu l'occasion de se pencher sur certains aspects factuels que les inspecteurs des affaires sociales n'ont pas développés. Il en va

---

(1) Voir annexe n° 1.

(2) Inspection générale des affaires sociales, RM2011-001P, *Enquête sur le Mediator, Rapport définitif établi par le docteur Anne-Carole Bensadon, M. Étienne Marie et le docteur Aquilino Morelle, janvier 2011.*

ainsi du débat sur le nombre de décès imputables au benfluorex, nom du principe actif du Mediator <sup>(1)</sup>, débat opposant des épidémiologistes tels que Mme Catherine Hill et les docteurs Agnès Fournier et Mahmoud Zureik, d'un côté, et des personnalités comme le professeur Jean Acar, spécialiste français reconnu dans le domaine des valvulopathies, ou encore le docteur Annick Alpérovitch <sup>(2)</sup>, épidémiologiste à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, de l'autre. Les premiers ont établi une fourchette du nombre de morts, allant de cinq cents pour Mme Catherine Hill à un nombre compris entre mille et deux mille pour les docteurs Agnès Fournier et Mahmoud Zureik. Le professeur Jean Acar a, pour sa part, formulé des réserves méthodologiques sur ces évaluations qui aboutissaient, selon lui, à des chiffres exagérés ; il s'oriente quant à lui vers une estimation aux alentours de 300 à 350 décès.

À l'appui des réserves du professeur Jean Acar, on peut observer que de nombreux spécialistes du cœur affirment ne pas retrouver, dans leur pratique quotidienne, l'ampleur des chiffres avancés par les épidémiologistes. Le professeur Claude Le Feuvre, vice-président de la Fédération française de cardiologie, a indiqué n'avoir jamais fait, pour ce qui le concerne, de diagnostic de valvulopathie au Mediator chez ses patients. De même, le professeur Michel Komajda, chef de pôle à l'Institut de cardiologie du groupe hospitalier de La Pitié-Salpêtrière, a rapporté n'avoir pas à ce jour confié aux chirurgiens de valvulopathie attribuable à ce médicament. Si l'on se réfère au nombre de valvulopathies opérées en France, tel qu'il a été communiqué à la mission par le professeur Iradj Gandjbakhch, chef de service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, on note certes au cours des dernières années un accroissement, mais somme toute relativement modéré. Le volume d'opérations (valves aortiques, mitrales, bi ou trivalves) est ainsi passé de 15 300 en 2006 à 17 329 en 2007, puis à 17 695 en 2008 et enfin à 18 922 en 2009 <sup>(3)</sup>. Pour cerner avec davantage de précision le nombre de victimes, le professeur Iradj Gandjbakhch a suggéré que soit menée une étude rétrospective de tous les patients opérés de valvulopathie dans son hôpital depuis dix ans.

Au-delà de ces désaccords sur le nombre de décès, il reste que nul ne remet en cause le fait que le benfluorex puisse provoquer des hypertensions

---

(1) *Le benfluorex est un dérivé fluoré de la fenfluramine. Le nom correspond à la dénomination commune internationale attribuée par l'Organisation mondiale de la santé en 1971 au composé SE780 des Laboratoires Servier. Selon l'Inspection générale des affaires sociales, le suffixe « orex », segment-clé retenue par l'Organisation mondiale de la santé, indique qu'il s'agit d'un anorexigène. Lors de leur audition du 2 mars 2011, les Laboratoires Servier ont néanmoins contesté cette affirmation ; pour eux, la molécule est dénommée benfluorex parce qu'elle est un dérivé trifluoré.*

(2) *Le docteur Annick Alpérovitch a tenu à préciser qu'il lui avait été demandé « un avis informel sur l'aspect méthodologique des études épidémiologiques » et qu'elle avait répondu « que ces études ont des faiblesses, comme toute étude observationnelle, ce qui influence notamment l'estimation quantitative des risques », mais qu'en soi elle n'avait « pas d'avis sur les estimations du nombre de décès » (dépêche APM International, vendredi 28 janvier 2011).*

(3) *Chiffres fournis par la Société française de chirurgie cardiovasculaire sur la référence de 70 centres.*

artérielles pulmonaires et des atteintes des valves cardiaques<sup>(1)</sup>. Au demeurant, les deux approches, épidémiologique ou par dossier individuel, loin de s'opposer nécessairement, peuvent jouer un rôle complémentaire. La première, outre qu'elle permet de donner des ordres de grandeur concernant la population touchée, est appelée à jouer un rôle croissant en termes de pharmacovigilance. La seconde conserve toute sa pertinence lorsqu'il s'agit de soigner, d'établir des responsabilités et d'indemniser le patient.

C'est également parce que l'implication du benfluorex dans l'apparition de valvulopathies et d'hypertensions artérielles pulmonaires n'est contestée par personne que votre rapporteur a fait le choix de ne pas entrer non plus dans un débat sur les propriétés chimiques ou pharmacologiques exactes du benfluorex. En effet, le présent rapport n'a pas vocation à fournir une expertise médicale ou scientifique. Par ailleurs, les Laboratoires Servier contestent, comme l'on sait, l'analyse de l'Inspection générale des affaires sociales selon laquelle le benfluorex appartiendrait à la classe des amphétamines et constituerait un anorexigène<sup>(2)</sup>. La firme fait valoir que la structure chimique de sa molécule serait différente de celle de l'amphétamine et reproche à l'inspection de ne fonder ses affirmations que sur des données partielles issues principalement de l'expérimentation chez le rat. Ce débat sera très certainement tranché par la confrontation des expertises dans le cadre judiciaire.

Il est important en effet de rappeler que différentes actions en justice ont été engagées, non seulement contre les Laboratoires Servier, mais aussi contre des médecins et contre l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. La mission a pris soin bien entendu de n'interférer en rien avec les procédures en cours. L'établissement des responsabilités, le prononcé de sanctions éventuelles ainsi que l'octroi, le cas échéant, de dommages et intérêts seront décidés en toute indépendance par les juridictions compétentes. L'objet de la mission d'information consistait, à partir d'une bonne compréhension de ce qui s'est passé, à explorer les voies d'une réforme du système de sécurité sanitaire des médicaments dans notre pays, avec comme objectif ultime d'en renforcer la sécurité, l'éthique, la productivité et la transparence.

Davantage qu'à la chronologie des événements ou aux caractéristiques chimiques du benfluorex, c'est donc aux failles du circuit du médicament, telles qu'elles se sont manifestées notamment dans les années 1995 à 1999, que votre rapporteur s'est intéressé. 1995 est l'année de l'interdiction du benfluorex dans les

---

(1) L'étude dite « Regulate », par exemple, dont les premiers résultats sont connus en 2009, montre l'existence d'un surrisque de 2,4 de survenue de valvulopathie.

(2) Les arguments des Laboratoires Servier sont résumés dans un document intitulé « Mediator : les faits », adressé le 26 mai 2011 au président et au rapporteur de la mission d'information. Cette argumentation est articulée autour de quatre points : l'absence de caractère anorexigène du Mediator chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées, la transparence des Laboratoires Servier vis-à-vis des autorités, l'absence d'étude pertinente permettant d'estimer avec précision le nombre de patients décédés de valvulopathies causées par le Mediator et enfin l'attitude responsable de la firme pendant toute la vie de ce médicament.

préparations magistrales. En 1997, les fenfluramines <sup>(1)</sup> sont retirées du marché aux États-Unis et l'autorisation de l'Isoméride <sup>(2)</sup> et du Ponderal est suspendue en France. L'année suivante, l'Union régionale des caisses d'assurance-maladie de Bourgogne souligne l'ampleur de la prescription du Mediator en dehors de ses indications ; quelques mois plus tard, trois médecins-conseils de l'assurance maladie alertent le directeur de l'Agence du médicament sur le manque d'utilité et sur les risques de ce médicament. En 1998 et 1999, l'Italie attire, de façon argumentée, l'attention de l'Agence européenne du médicament sur les risques potentiels du benfluorex ; sa demande d'arbitrage relative à un problème de santé publique d'intérêt communautaire (dite procédure « *de l'article 12* », devenue par la suite procédure « *de l'article 31* ») n'aboutira pourtant pas. En 1999, le service médical rendu du Mediator est jugé insuffisant par la commission de la transparence tandis qu'un cas de valvulopathie aortique imputé à ce produit est notifié à Marseille. Tous ces événements seront pour les autorités sanitaires autant d'occasions manquées d'écarter le benfluorex, et il faudra attendre encore dix ans pour que l'autorisation de mise sur le marché de cette molécule soit suspendue par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et un an de plus pour que l'affaire du Mediator éclate au grand jour, grâce aux efforts conjugués du docteur Irène Frachon et de M. Gérard Bapt, qui présidera quelques mois plus tard la présente mission d'information de l'Assemblée nationale.

L'enjeu pour votre rapporteur consistait, à partir notamment de l'analyse de ces années charnières et sans en refaire l'histoire détaillée <sup>(3)</sup>, à mettre en lumière les points faibles du système français du médicament en France et à réfléchir aux moyens d'y porter remède, sans perdre de vue que la réglementation du médicament a beaucoup changé depuis 1974, date à laquelle le Mediator a obtenu son autorisation de mise sur le marché. Votre rapporteur s'est donc efforcé d'éviter l'écueil qui aurait consisté à appliquer au dispositif actuel une grille de lecture construite à partir de dysfonctionnements qui se sont produits il y a quinze ou vingt ans. Disons-le d'emblée, les risques de renouvellement d'une pareille affaire sont heureusement des plus faibles. Nos concitoyens doivent en être conscients. Pour autant, l'intégralité du circuit du médicament doit être revue pour en renforcer la sécurité. C'est l'objet essentiel du présent rapport qui s'inscrit parfaitement dans une réflexion ouverte par le rapport du 30 avril 2008 de la Mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale (MECSS) de l'Assemblée nationale, sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments, présenté par Mme Catherine Lemorton <sup>(4)</sup>.

---

(1) *Fenfluramines ou fenfluraminiques : famille de molécules cousines des amphétamines ayant des propriétés anorexigènes. La fenfluramine a été commercialisée par les Laboratoires Servier en France en 1963 sous le nom commercial de Ponderal.*

(2) *L'Isoméride est le nom de marque de la dexfenfluramine. Il s'agit d'un anorexigène commercialisé en France par les Laboratoires Servier entre 1985 et 1997.*

(3) *Voir annexe n° 4.*

(4) *Rapport n° 848 de la Mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale (MECSS) de l'Assemblée nationale sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments, enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 30 avril 2008 et présenté par Mme Catherine Lemorton.*

Pour les aider dans leur réflexion, les membres de la mission ont auditionné du 26 janvier au 19 mai 2011 cent six organismes ou personnalités individuelles, représentant l'ensemble des acteurs du système de santé. Ceci a nécessité l'organisation de vingt et une séances, généralement publiques <sup>(1)</sup>, pour un total de plus de quatre-vingts heures d'audition. Que toutes les personnes entendues par la mission, dont la liste est annexée au présent rapport <sup>(2)</sup>, trouvent ici l'expression des remerciements de ses membres.

Au terme de ses travaux et d'une réflexion écartant autant les constats caricaturaux, les jugements hâtifs et les préconisations irréalistes que les formules à l'emporte-pièce, c'est plus à une réforme interne des autorités de santé, l'ensemble de l'architecture des agences sanitaires étant traité parallèlement par une autre mission d'information de la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale présidée par M. Yves Bur, qu'à un bouleversement de ce qui a le mérite d'exister que la mission invite (I). Cette réforme devrait s'accompagner d'une évolution des règles de mise sur le marché des médicaments (II) et d'une réorganisation de la pharmacovigilance (III) afin de redonner à tous les protagonistes du système de santé confiance en celui-ci (IV). Au-delà de ces mesures indispensables, c'est à un véritable changement de culture que le présent rapport appelle, à une culture plus critique à chaque niveau, la prudence et le recul devant devenir le réflexe premier de tous les acteurs, et du patient lui-même, le médicament n'étant pas un produit de consommation neutre.

---

(1) Disponibles sur le site de l'Assemblée nationale : [www.assemblee-nationale.tv](http://www.assemblee-nationale.tv).

(2) Voir annexe n° 2.



## **I.- TIRER LES LEÇONS DU DRAME DU MEDIATOR : ASSURER LA COHÉRENCE ET LA TRANSPARENCE DU CIRCUIT DU MÉDICAMENT**

L'histoire du Mediator a mis en évidence un cloisonnement excessif et une relative inefficacité des autorités de santé. La réponse à ces défauts ne saurait se trouver, aux yeux de la mission, dans un bouleversement institutionnel, sous peine de remettre en cause certaines avancées réelles accomplies au cours des deux dernières décennies. Elle se trouve bien davantage dans la réorganisation de chaque autorité pour lui permettre d'atteindre ses objectifs ainsi que dans le dialogue de ces autorités entre elles.

### **A. CLARIFIER LES RESPONSABILITÉS DES AGENCES EN ADAPTANT LEUR FONCTIONNEMENT**

Moins qu'à un remodelage institutionnel, c'est d'abord à une rénovation interne de chaque autorité que la mission appelle. Ceci peut prendre la forme d'une adaptation des moyens alloués, si le besoin s'en fait sentir, mais aussi et surtout d'un changement des modes de travail et d'une amélioration des garanties d'indépendance.

#### **1. Renforcer le rôle propre de chaque autorité en adaptant ses moyens et son organisation**

Chacune des autorités qui composent notre système du médicament possède un rôle spécifique, qu'il convient parfois de clarifier, sans toutefois que la nécessité se fasse sentir de transférer des compétences de l'une à l'autre. C'est surtout leur organisation interne que, sur plusieurs points, il convient de rendre plus efficace.

##### ***a) Remédier aux insuffisances de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en révisant son fonctionnement***

Chacun s'accorde à dire que la création de l'Agence du médicament en 1993 <sup>(1)</sup>, puis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en 1998 <sup>(2)</sup>, a constitué un progrès par rapport à la situation antérieure. La Direction de la pharmacie et du médicament (DPHM) souffrait antérieurement d'un manque de moyens, doublé d'une forte influence de l'industrie pharmaceutique. Elle n'arrivait pas à faire face à toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché, comme l'a rappelé Mme Emmanuèle Jeandet-Mengual, ancienne directrice de cabinet au secrétariat d'État à la santé de juillet 2000 à mars 2001 <sup>(3)</sup>. La longueur des délais d'attente à cette époque a également été soulignée devant la

---

(1) Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament.

(2) Loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

(3) Audition du 28 avril 2011.

mission par M. Bernard Kouchner, ministre en charge de la santé d'avril 1992 à mars 1993, puis de juin 1997 à juillet 1999, et enfin de février 2001 à mai 2002 <sup>(1)</sup>.

Au demeurant, l'Agence a incontestablement su réagir avec efficacité dans un certain nombre d'occurrences dont le professeur Dominique Maraninchi, actuel directeur général de cette institution, a donné des exemples <sup>(2)</sup>. Elle a ainsi, en 2003, mis en garde contre une utilisation non maîtrisée des traitements hormonaux de la ménopause. Elle a récemment alerté sur le possible sur-risque de mortalité associé à l'utilisation des hormones de croissance recombinantes, en particulier à des doses élevées dépassant celles de l'autorisation de mise sur le marché. Il n'est donc pas aventuré de penser que la mise en place de l'agence a sans doute permis d'éviter certains drames sanitaires. Il ne faut pas l'oublier.

Comme l'a dit lors de son audition Madame Roselyne Bachelot <sup>(1)</sup>, ministre en charge de la santé de juin 2007 à novembre 2010, l'agence, qui emploie à peu près mille personnes, n'est pas dépourvue de moyens <sup>(3)</sup>. M. Olivier Leblaye, pharmacien inspecteur à l'agence <sup>(4)</sup>, a toutefois appelé l'attention de la mission sur le nombre insuffisant d'inspecteurs dans le domaine de la pharmacovigilance, insuffisance à laquelle il faudra indéniablement remédier. Ce point mis à part, il reste que, davantage qu'un manque de moyens, ce sont des problèmes d'organisation qui ont handicapé l'agence dans l'affaire du Mediator.

En l'état actuel de la réglementation, elle comporte en son sein, en particulier, deux grandes commissions. La première, la commission d'autorisation de mise sur le marché, autorise la commercialisation d'un médicament ou en conseille le retrait en fonction d'une évaluation des bénéfices et des risques. La seconde, la commission nationale de pharmacovigilance, est chargée de la surveillance des effets secondaires des médicaments, aidée en cela par les travaux de la commission technique de pharmacovigilance et par ceux des centres régionaux de pharmacovigilance.

L'idée de mettre en place deux agences séparées, l'une pour l'évaluation et l'autre pour la pharmacovigilance, suggérée par exemple lors de son audition par le professeur Jean-Louis Montastruc, professeur de pharmacologie médicale et responsable du centre régional de pharmacovigilance de Toulouse <sup>(5)</sup>, n'a pas été retenue par la mission, pour des raisons qui seront développées plus loin et qui tiennent à la nécessité de faciliter la circulation de l'information entre les autorités de santé. La réforme qui consisterait, à l'inverse, à fusionner les deux commissions ne paraît pas pour autant judicieuse. En effet, examiner la toxicité des médicaments et se prononcer sur leurs bénéfices sont deux métiers qu'il importe de distinguer pour n'en perdre de vue aucun.

---

(1) *Audition du 5 mai 2011.*

(2) *Audition par la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale le 16 février 2011.*

(3) *Le budget de fonctionnement de l'agence s'est élevé en 2010 à 115,5 millions d'euros ; il était de 109,6 millions d'euros en 2009.*

(4) *Audition du 27 avril 2011.*

(5) *Audition du 2 mars 2011.*

La solution consiste sans doute à rapprocher l'autorisation de mise sur le marché et la pharmacovigilance, conformément d'ailleurs à l'esprit de la directive européenne du 15 novembre 2010 <sup>(1)</sup>, sans toutefois aller jusqu'à les confondre. Ce rapprochement pourrait prendre la forme de réunions communes, comme il s'en tient d'ailleurs déjà de façon ponctuelle, comme l'a précisé le docteur Carmen Kreft-Jaïs, responsable du département de pharmacovigilance à l'agence <sup>(2)</sup>. Ces réunions mixtes permettraient d'accélérer les procédures et d'organiser une discussion équilibrée entre les membres des deux commissions, chacun faisant valoir son point de vue.

Telle est la voie, au demeurant, que préconise l'actuel directeur général de l'agence, le professeur Dominique Maraninchi. Il propose qu'à l'avenir, s'agissant des sujets les plus controversés, les avis sur le rapport bénéfices/risques soient pris dans le cadre d'une commission solennelle au sein de laquelle ceux qui analysent les risques et ceux qui analysent les bénéfices seraient en nombre égal. Le principe du contradictoire serait ainsi parfaitement respecté. L'instauration d'une commission mixte, constituée à parts égales de pharmacovigilants et d'analystes des bénéfices, permettrait également d'écarter la crainte parfois formulée que la commission d'autorisation sur le marché ne se montre réticente à retirer une autorisation qu'elle aurait elle-même donnée, de peur de paraître se déjuger. Le professeur Dominique Maraninchi rejoint ici l'avis du professeur Bernard Bégaud, professeur de pharmacologie et directeur d'une unité de recherche à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) qui, lors de son audition <sup>(3)</sup>, a invité à décloisonner les commissions de l'agence, en soulignant qu'une des défaillances dans l'affaire du Mediator avait résidé dans l'évaluation thérapeutique du produit <sup>(4)</sup> et que l'une des principales difficultés aujourd'hui était que la commission nationale de pharmacovigilance n'évaluait que le risque et pas le rapport bénéfices/risques. Entendu par la mission <sup>(5)</sup>, le professeur Grégoire Le Gal, professeur de médecine interne au centre hospitalier universitaire de Brest, a également incriminé la trop grande segmentation entre les deux principales commissions de l'agence.

Au-dessous de cette commission plénière, un certain nombre de sous-sections traiteraient des sujets, certes importants pour la santé publique, mais qui font moins l'objet de débats. Une sous-section pourrait ainsi traiter de l'autorisation ou de l'interdiction des médicaments génériques <sup>(6)</sup>. Une autre serait compétente pour le suivi post autorisation de mise sur le marché, c'est-à-dire pour les débats de pharmacovigilance proprement dits. Une autre encore pourrait se

---

(1) Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

(2) Audition du 17 février 2011.

(3) Audition du 23 février 2011.

(4) En 2009 encore, une autorisation de mise sur le marché était accordée par l'agence pour deux médicaments génériques du Mediator.

(5) Audition du 26 janvier 2011.

(6) L'agence est compétente en ce qui concerne la qualité pharmaceutique.

pencher sur les dossiers de reconnaissance mutuelle. La mission s'associe à ces préconisations.

Au-delà de la question de l'autorisation de mise sur le marché et de la pharmacovigilance, il paraît indispensable d'évoluer, à moyens équivalents, vers un organigramme de l'agence qui soit suffisamment simple, léger et lisible. Ceci implique non seulement un nombre réduit de commissions et de groupes de travail, mais aussi une diminution du nombre de membres de chacune de ces entités dans le but d'éviter une dilution des responsabilités. Une décision portant modification de l'organisation a déjà été prise par le professeur Dominique Maraninchi, comme cela sera indiqué plus bas. Elle va indéniablement dans le bon sens.

Plus généralement, une réflexion a été lancée, sous l'égide de M. François Hébert, directeur général adjoint de l'agence, en vue d'aboutir à une meilleure organisation interne. Comme l'intéressé l'a précisé <sup>(1)</sup>, trois phases sont prévues, consistant d'abord à définir une cartographie des métiers et des produits dont s'occupe l'agence, puis à redessiner l'organigramme et enfin à le mettre en œuvre.

En termes de ressources humaines, le ministre du travail, de l'emploi et de la santé a suggéré que la direction générale de l'agence soit désormais confiée à un binôme complémentaire, constitué d'un profil scientifique et d'un profil administratif, idée saluée notamment par M. Claude Le Pen lors de son audition <sup>(2)</sup>. Les premiers changements introduits dans le fonctionnement de l'agence par le professeur Dominique Maraninchi, professeur de cancérologie et ancien président du conseil d'administration de l'Institut national du cancer (INCa), et par M. François Hébert, ingénieur en chef de l'armement et ancien directeur adjoint de cabinet au ministère de la santé, chargé de la gestion des crises sanitaires et de la santé environnementale, tendent à montrer que le choix d'un tel binôme était judicieux. À ce sujet, l'audition du directeur général pressenti par les commissions compétentes du Sénat et de l'Assemblée nationale respectivement les 15 et 16 février 2011 s'est révélée fort utile, alors même qu'elle allait au-delà des exigences juridiques posées par l'article 13 de la Constitution <sup>(3)</sup>. Il paraît donc important qu'une telle audition soit à nouveau organisée lors des nominations qui suivront à ce poste, voire d'en inscrire le principe dans notre loi fondamentale si l'occasion s'en présente.

À l'avenir, il paraît également essentiel qu'intervienne davantage de mobilité aux postes de responsabilité, et notamment à la présidence des

---

(1) Audition du 19 mai 2011.

(2) Audition du 23 février 2011.

(3) *Le cinquième alinéa de l'article 13 de la Constitution renvoie à une loi organique le soin de déterminer « les emplois ou fonctions (...) pour lesquels, en raison de leur importance pour la garantie des droits et libertés ou la vie économique et sociale de la Nation, le pouvoir de nomination du Président de la République s'exerce après avis public de la commission permanente compétente de chaque assemblée ». Or, la loi organique n° 2010-837 du 23 juillet 2010 relative à l'application du cinquième alinéa de l'article 13 de la Constitution ne mentionne pas la fonction de directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé parmi celles qui sont concernées.*

commissions. À la lecture du rapport de l'Inspection générale des affaires sociales, on ne peut qu'être convaincu que d'aucuns ont occupé des postes sensibles pendant trop longtemps, contribuant par là à une forme d'immobilisme de l'agence. Une limite de durée pour les fonctions les plus importantes serait donc la bienvenue. Il ne faut naturellement pas tomber dans l'excès inverse d'une rotation trop fréquente, une longévité suffisante étant requise pour maintenir la mémoire des dossiers et recueillir les fruits de l'expérience.

Votre rapporteur signalera que certaines décisions de réorganisation ont d'ores et déjà été prises par le professeur Dominique Maraninchi. On peut citer, par exemple, la décision DG n° 2011-98 du 22 avril 2011 portant modification de l'organisation générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (qui redéfinit notamment la composition et les attributions de la direction générale et des différentes directions de l'agence) et la décision DG n° 2011-99, datée du même jour, portant nomination à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

#### ***b) Maintenir le rôle spécifique de la Haute Autorité de santé***

La loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie a rattaché la commission de la transparence à la nouvelle agence qu'elle créait à cette occasion sous forme d'autorité administrative indépendante, c'est-à-dire à la Haute Autorité de santé.

La commission de la transparence donne aux autorités décisionnaires des avis favorables ou défavorables au remboursement des médicaments par l'assurance maladie, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR), lequel s'appuie sur la gravité de la maladie, l'efficacité et les effets indésirables du médicament et sa place dans la stratégie thérapeutique <sup>(1)</sup>, mais aussi au vu de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils apportent par rapport aux produits déjà existants. C'est au ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale qu'il revient d'inscrire le produit sur la liste des médicaments remboursés. La fixation du taux de remboursement ressortit à la compétence du directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) <sup>(2)</sup>.

La question est parfois posée de savoir s'il conviendrait de ramener la commission de la transparence au sein de l'agence, voire de la fusionner avec la commission d'autorisation de mise sur le marché. Tel n'est pas l'avis de la mission qui considère préférable de distinguer l'évaluation du rapport bénéfices/risques d'un médicament, d'un côté, et le bien-fondé de sa prise en charge par la solidarité nationale, de l'autre. Il s'agit bien de deux métiers différents, même s'ils sont exercés à partir d'éléments d'information largement communs (essentiellement les essais cliniques). Ce qui est important, c'est que l'information circule d'une instance à une autre, et en particulier que les avis de

---

(1) L'appréciation du service médical rendu s'appuie aussi sur l'absence d'alternatives thérapeutiques et sur l'intérêt pour la santé publique. Il repose donc sur des critères plus larges que le rapport bénéfices/risques.

(2) Depuis 2004.

service médical rendu insuffisant (SMRI) entraînent la réévaluation de la balance bénéfiques/risques des produits concernés. Or, comme l'a pointé le professeur Dominique Maraninchi, « *on sait les risques que, au sein d'une structure tentaculaire, sous quelque autorité qu'elle soit placée, les transmissions ne se fassent pas* <sup>(1)</sup> ».

L'opinion de la mission a été confortée par l'audition du professeur Jean-Luc Harousseau <sup>(2)</sup>, président de la Haute Autorité de santé. Celui-ci a indiqué qu'une réflexion avait été menée par le collège de la haute autorité, aboutissant à la conclusion qu'il était indispensable, pour plusieurs raisons, de maintenir à sa place actuelle la commission de la transparence. Tout d'abord, l'agence et la commission de la transparence n'émettent pas le même type d'avis : la première évalue le rapport bénéfiques/risques et rend un avis binaire, positif ou négatif, tandis que la seconde se prononce sur l'intérêt thérapeutique et aboutit à un classement des produits. En deuxième lieu, il paraît sain de conserver le principe d'un deuxième rempart, quitte à en améliorer l'efficacité. Troisièmement, le cœur de métier de la commission de la transparence est la qualité : elle se prononce non seulement sur les médicaments, mais aussi sur les dispositifs médicaux, les actes médicaux et l'usage des stratégies thérapeutiques, tous aspects importants qui débordent le cadre de l'agence. Enfin, même si la haute autorité reste avant tout une instance scientifique, on ne peut aujourd'hui faire abstraction du contexte économique qui rentre dans son champ de réflexion.

Eu égard à ces différents éléments, la mission suggère même de confier à la Haute Autorité de santé la mission actuellement dévolue en propre à la commission de la transparence. Le collège de la haute autorité serait ainsi appelé à rendre lui-même les avis concernant le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu, sur la base des propositions faites par la commission de la transparence. On ne voit pas bien en effet ce qui justifie de priver le collège de cette compétence. La lui octroyer serait une manière de donner à la haute autorité elle-même davantage d'assise.

S'agissant toujours de la commission de la transparence, et au vu notamment de ce qui sera dit plus loin sur l'utilisation de l'outil du déremboursement, il faut insister sur l'importance de doter cette commission, et la haute autorité qui l'abrite, des moyens suffisants, notamment en termes juridiques, pour assurer la motivation la plus rigoureuse possible à ses décisions. M. Jean-François Mattei, ministre en charge de la santé de mai 2002 à mars 2004 <sup>(3)</sup> a rappelé à la mission à quel point les firmes, au premier rang desquelles les Laboratoires Servier, n'hésitaient pas à saisir le Conseil d'État pour faire annuler des décisions de déremboursement insuffisamment motivées.

---

(1) Audition par la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale le 16 février 2011.

(2) Audition du 23 février 2011.

(3) Audition du 5 mai 2011.

Pour ce qui est des autres commissions, le professeur Jean-Luc Harousseau a annoncé un certain nombre de réorganisations qui semblent prometteuses à la mission. À titre d'exemple, une « *commission de l'amélioration des pratiques professionnelles* » sera chargée de renforcer la lisibilité et l'appropriation des outils et méthodes par les professionnels de santé. Le comité de validation des recommandations se transformera en « *commission des recommandations professionnelles* ». Par ailleurs, la haute autorité souhaitant être plus efficace dans la diffusion de ses travaux auprès des professionnels de santé et du public, la commission chargée de la communication sera étoffée et prendra le nom de « *commission de l'information publique sur la qualité des soins et la qualité de l'information médicale* ».

Enfin, pour renforcer l'intelligibilité des fonctions exercées au sein de la haute autorité, celle-ci propose de remplacer les expressions « *service médical rendu* » (SMR) et « *amélioration du service médical rendu* » (ASMR) par respectivement « *intérêt thérapeutique* » et « *progrès thérapeutique* ». Elle suggère également de substituer à la dénomination « *commission de la transparence* » celle de « *commission de l'intérêt thérapeutique et du bon usage du médicament* ». Cela va indéniablement dans le sens de la clarté souhaitée par nos concitoyens.

### ***c) Conserver les atouts du Comité économique des produits de santé***

Le Comité économique des produits de santé, organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, a pour mission de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'assurance maladie obligatoire. Le comité se fonde notamment pour cela sur le classement des médicaments effectué par la commission de la transparence en fonction de l'amélioration du service médical rendu de chacun d'entre eux. De manière très générale, le principe est donc qu'un médicament est d'autant plus cher qu'il est plus efficace qu'un autre médicament de sa catégorie, appelé comparateur. Les prix ou les tarifs sont fixés de préférence par la voie de conventions conclues avec les laboratoires.

M. Noël Renaudin, président du comité lors de son audition <sup>(1)</sup>, en a décrit la composition à la mission. Deux sections y coexistent, l'une compétente en matière de médicaments, et l'autre en matière de dispositifs médicaux. Présidées par le président du comité, elles sont dotées chacune d'un vice-président. Elles comprennent en outre des représentants de plusieurs directions d'administrations centrales de l'État <sup>(2)</sup>, de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, de la Mutualité sociale agricole et du Régime social des indépendants ainsi que des organismes d'assurance complémentaire. En outre, un représentant

---

(1) Audition du 23 février 2011.

(2) Direction de la sécurité sociale, Direction générale de la santé, Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, Direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services.

de la Direction générale de l'offre de soins et un représentant du ministère de la recherche participent aux réunions avec voix consultative. On n'y trouve en revanche ni experts ni représentants de l'industrie pharmaceutique. Les décisions du comité sont prises de manière collégiale, en conformité avec les orientations reçues du Gouvernement et sous le contrôle du juge administratif.

Il a parfois été suggéré que la compétence de fixation du prix du médicament soit transférée à l'assurance maladie qui, de même qu'elle passe des conventions avec les médecins, devrait ainsi pouvoir le faire également avec les laboratoires. La mission n'y est pas favorable car il lui paraît bon que l'instruction technique en matière de prix du médicament continue d'être réalisée par des hauts fonctionnaires spécialisés. L'affaire du Mediator, au demeurant, n'a pas fait ressortir de dysfonctionnement particulier au sein du comité.

***d) Conférer à l'Institut national de veille sanitaire une mission générale de surveillance et de prévention de la mortalité et de la morbidité***

L'Institut national de veille sanitaire (INVS) a été créé par une loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998<sup>(1)</sup>. Sa fondation avait été précédée par la création en 1992 du Réseau national de santé publique (RNSP), qui a introduit en France les concepts et les méthodes de l'épidémiologie. Ses missions ont été complétées et renforcées par une loi du 9 août 2004<sup>(2)</sup>. Établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, l'institut remplit des missions de surveillance, de vigilance et d'alerte dans tous les domaines de la santé publique.

L'Institut est appelé sans conteste à jouer un rôle dans l'amélioration de la pharmacovigilance. Comme l'a déclaré M. Étienne Caniard, président de la Mutualité française, « *il faudrait s'appuyer sur l'Institut national de veille sanitaire* » afin de mieux « *détecter des signaux faibles sur des produits à large diffusion* »<sup>(3)</sup>.

Faut-il pour autant transférer la pharmacovigilance à l'institut de veille sanitaire ? Le professeur Jean-François Girard, dans un rapport publié en 2006<sup>(4)</sup>, l'a proposé. C'est une idée qui a aussi été évoquée par le ministre Xavier Bertrand<sup>(5)</sup> et qui est partagée par un certain nombre d'acteurs du domaine de la santé, tels que M. William Dab, ancien directeur général de la santé<sup>(6)</sup>, ou encore M. Claude Huriet, professeur émérite et président d'un groupe de travail des Assises du

---

(1) Loi n° 98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme

(2) Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

(3) *Le Généraliste*, 3 juin 2011.

(4) *Rapport de la mission d'évaluation et d'expertise de la veille sanitaire en France*, de MM. Jean-François Girard, Louis-Rachid Salmi, Stéphane Le Boulter et de Mmes Françoise Lalande et Laetitia Delannoy – La Documentation française, août 2006.

(5) *Audition du 15 février 2011.*

(6) *Audition du 27 avril 2011.*

médicament. Le docteur Françoise Weber, directrice générale de l'institut <sup>(1)</sup>, ne s'y est pas déclarée opposée. Lors de son audition <sup>(1)</sup>, le professeur Isabelle Momas, vice-présidente du Haut conseil de la santé publique, a également jugé que l'évaluation post autorisation de mise sur le marché pourrait revenir à l'institut, lequel a déjà en charge la toxicovigilance.

Telle n'est pourtant pas l'opinion de la mission, en accord à cet égard avec M. Christian Saout, président du Collectif interassociatif sur la santé (CISS) <sup>(2)</sup>, ou d'un certain nombre d'anciens ministres auditionnés par la mission. À plus forte raison ne conviendrait-il pas, selon elle, de donner en outre à l'institut la faculté de suspendre ou de retirer une autorisation de mise sur le marché. Dans l'affaire du Mediator, le circuit du médicament a péché par un cloisonnement excessif. Transférer la pharmacovigilance à l'institut de veille sanitaire conduirait à dresser un mur entre l'évaluation du rapport bénéfices/risques et la surveillance du médicament. Comme cela sera montré plus loin, il est indispensable au contraire que l'une et l'autre se fassent part de leurs analyses respectives et des informations dont elles disposent. On ajoutera qu'il ne faudrait pas, au motif légitime de chercher à revaloriser la surveillance des effets toxiques des médicaments, en arriver à mésestimer l'importance de l'évaluation de leurs bénéfices, au risque de porter préjudice, d'une autre manière, à la santé des patients. Il paraît donc important que ces deux aspects de la police du médicament relèvent de la même entité.

Au demeurant, l'institut n'a pas aujourd'hui de compétence particulière en matière de médicament. Il exerce une veille générale concernant l'état de santé de la population, qu'il s'agisse des maladies infectieuses, des effets de l'environnement sur la santé, des risques d'origine professionnelle, des maladies chroniques et des traumatismes ou encore des risques internationaux et tropicaux. La surveillance du médicament, si elle lui était confiée, risquerait d'être noyée au milieu de ces différentes missions alors même que les signaux de pharmacovigilance sont déjà très nombreux et qu'il est difficile de les hiérarchiser et de les interpréter. La mission estime en résumé que le champ du médicament est suffisamment spécifique pour être confié à une agence spécialisée.

L'institut est appelé, selon la mission, à se concentrer sur un rôle de surveillance de la mortalité et de la morbidité dans la population, auquel on pourrait adjoindre, le cas échéant, une mission générale de prévention. Dans cette dernière hypothèse, il conviendrait plutôt d'envisager une fusion avec l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) <sup>(3)</sup> pour bâtir une nouvelle agence à l'image, dans une certaine mesure, du *Center for disease control* (CDC) d'Atlanta, visité par votre rapporteur en janvier 2010 dans le cadre

---

(1) Audition du 24 mars 2011.

(2) Audition du 31 mars 2011.

(3) *L'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé est un établissement public administratif créé par la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. Ses missions initiales ont été élargies par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.*

des travaux de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques <sup>(1)</sup>. M. Hervé Gaymard, ancien secrétaire d'État à la santé et à la sécurité sociale de novembre 1995 à juin 1997 <sup>(2)</sup>, a d'ailleurs confirmé à la mission que telle avait été l'idée ayant présidé à la création de l'Institut national de veille sanitaire : « *faire un Center for disease control à la française* ». Ce qui est fondamental, c'est que la veille assurée par l'institut puisse inspirer des décisions de santé publique. Il est donc indispensable que les informations qu'il recueille soient portées à la connaissance des autres autorités et que l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, en particulier, ait accès aux bases de données de l'institut. Ce dernier, de ce point de vue, est bien sûr appelé à faire partie de la structure de coordination des agences dont il sera question plus loin.

## **2. Garantir l'indépendance des autorités de santé, une exigence qu'impose l'affaire du Mediator**

La réorganisation interne des autorités de santé doit s'accompagner d'une amélioration de leurs garanties d'indépendance, ce qui passe par plusieurs réformes, dont celle du régime de déclaration des liens d'intérêts et celle des modalités de travail.

### ***a) Réformer le mode de financement de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé***

Les modalités de financement actuel de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont décrites à l'article L. 5321-2 du code de la santé publique, qui dispose que :

« *Les ressources de l'agence sont constituées notamment :*

« *1° Par des subventions des collectivités publiques, de leurs établissements publics, des organismes de sécurité sociale, de l'Union européenne ou des organisations internationales ;*

« *2° Par des taxes prévues à son bénéfice ;*

« *3° Par des redevances pour services rendus ;*

« *4° Par des produits divers, dons et legs ;*

« *5° Par des emprunts. »*

Cet article précise aussi que l'agence ne peut recevoir des dons des personnes dont elle contrôle l'activité.

---

(1) *Rapport d'étape n° 2314 de M. Jean-Pierre Door sur la mutation des virus et la gestion des pandémies, et l'exemple du virus A (H1N1), enregistré à la présidence de l'Assemblée nationale le 19 février 2010 (p. 176-177).*

(2) *Audition du 5 mai 2011.*

Les taxes et redevances pour les médicaments et les dispositifs médicaux sont prévues par une série d'articles du code de la santé publique. Il en va ainsi de la taxe annuelle sur les médicaments et produits bénéficiaires d'une autorisation de mise sur le marché (article L. 5121-17), des droits perçus sur toute demande d'autorisation de mise sur le marché de médicaments allopathiques (article D. 5121-64), du droit relatif aux inspections réalisées sur demande expresse d'un établissement en vue de vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication et de distribution des matières premières à usage pharmaceutique (articles L. 5138-5 et D. 5138-7), de la taxe perçue lors du dépôt des demandes de visas grand public de publicité pharmaceutique et du dépôt des publicités destinées aux professionnels (article L. 5122-5), de la taxe perçue pour toute demande d'importation parallèle (articles L. 5124-17-1 et D. 5124-57), des droits perçus sur les demandes concernant les médicaments homéopathiques, du droit perçu sur toute demande d'autorisation de mise sur le marché (articles D. 5121-65 et D. 5121-66 du code de la santé publique), du droit perçu sur toute demande d'enregistrement (articles D. 5121-63 et D. 5121-66), de la taxe annuelle sur les dispositifs médicaux (articles L. 5211-5-2), de la taxe annuelle sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (article L. 5221-7) ou encore de la taxe annuelle des laboratoires d'analyse de biologie médicale (article L. 6221-11). Il existe également des redevances diverses <sup>(1)</sup> en contrepartie des prestations de service effectuées par l'agence (contrôle et fourniture de substance de référence de la pharmacopée française, expertises concernant les produits et procédés désinfectants ou encore délivrance annuelle des annales de qualité des laboratoires d'analyse de biologie médicale).

Ces taxes et redevances sont, en l'état actuel de la législation, perçues directement par l'agence.

Sur l'ensemble des recettes de l'année 2009, les subventions de fonctionnement ne représentaient que 8 % du total, contre 79 % pour les produits dits spécifiques et 11 % pour les prestations de services. Le tableau ci-dessous retrace l'évolution depuis 2006 du montant des différentes taxes et redevances sur les médicaments humains et les dispositifs médicaux et de la part qu'elles représentent dans le budget annuel de l'agence.

---

(1) Détaillées sur le site internet de l'agence : <http://www.afssaps.fr/Activites/Taxes/Prestations-rendues-par-l-Afssaps/offset/3#>.

**Montant des différentes taxes et redevances sur les médicaments humains (et les dispositifs médicaux) perçues par l'agence en 2006, 2007, 2008, et 2009 et la part qu'elles représentent respectivement dans le budget annuel**

(euros)

	2006	% du budget annuel	2007	% du budget annuel	2008	% du budget annuel	2009	% du budget annuel
Taxe spécialités pharmaceutiques	19 296 863	20,8	19 452 811	17,8	20 310 928	18,6	22 363 365	20,1
Taxe dispositifs médicaux	14 635 128	15,8	15 682 571	14,4	15 730 043	14,4	16 296 900	14,7
Nouveaux principes actifs	939 800	1	1 246 622	1,1	1 092 200	1	1 519 910	1,4
Nouvelles indications	1 536 285	1,7	1 485 915	1,4	2 086 756	1,9	1 700 935	1,5
Produits similaires	9 220 320	9,9	11 368 785	10,4	13 618 170	12,5	15 576 814	14
Modifications	16 650 189	16,6	17 150 088	15,7	20 850 044	19,1	20 640 149	18,6
Pharmacopée	–	–	–	–	–	–	–	–
Renouvellement quinquennal	2 149 723	2,3	1 663 801	1,5	1 250 434	1,1	2 007 682	1,8
Enregistrements homéopathiques	48 838	0,1	127 930	0,1	67 872	0,1	48 888	0,0
Taxe demande autorisation importation parallèle	63 692	0,1	60 000	0,1	70 000	0,1	182 132	0,2
Taxe essais cliniques	1 035 425	1,1	2 379 500	2,2	2 423 850	2,2	5 700	0,0
Redevances contrôle national de qualité	2 402 530	2,6	2 387 228	2,2	2 381 302	2,2	2 377 281	2,1
Visa publicité	5 558 965	6,0	5 190 384	4,8	5 308 920	4,9	4 915 672	4,4
<b>TOTAL</b>	<b>73 609 113</b>	<b>78,1</b>	<b>78 195 635</b>	<b>71,6</b>	<b>85 190 519</b>	<b>78</b>	<b>87 635 428</b>	<b>78,8</b>
<b>BUDGET TOTAL</b>	<b>100 058 990</b>		<b>96 978 922</b>		<b>109 185 382</b>		<b>111 206 193</b>	

Source : Afssaps, Indicateurs d'activité 2009.

Le mode actuel de financement de l'agence, consistant donc essentiellement en une perception directe par celle-ci de taxes et redevances versées par les laboratoires, est source de suspicions concernant son indépendance. Au vu de ce système, certains industriels estimeraient, semble-t-il, avoir une sorte de droit de regard sur le fonctionnement de l'agence. M. Jean-René Brunetière <sup>(1)</sup> a confirmé à la mission qu'un tel état d'esprit existait au sein du syndicat de l'industrie pharmaceutique à l'époque où il exerçait les fonctions de directeur général de l'Agence du médicament.

Pour y remédier, et redonner confiance dans l'institution, la mission est d'avis de substituer au système actuel un financement direct par l'État. Ce dernier percevrait simplement en lieu et place de l'agence les taxes et redevances des laboratoires, puis reverserait leur produit à l'agence sous forme de subvention annuelle. Il n'y a pas lieu selon la mission de s'inquiéter du circuit, dès lors que la volonté politique de doter l'agence des moyens nécessaires à son action est là. L'affectation directe de redevances n'est en outre pas une garantie absolue de

(1) Audition du 27 avril 2011.

ressources suffisantes si leur régime ou leur taux d'affectation évolue de façon négative.

***b) Relever le défi de la compétence et de l'indépendance des experts***

Les deux principales institutions intervenant dans le domaine du médicament, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (plus précisément sa commission d'autorisation de mise sur le marché) et la Haute Autorité de santé (en réalité sa commission de la transparence) partagent une approche similaire de l'expertise.

Le système français est essentiellement fondé sur l'expertise externe, à la différence par exemple du système américain où l'administration joue un rôle déterminant dans l'évaluation du médicament (bien qu'il y existe aussi une forme de contribution extérieure avec les « *advisory committees* ») ou du modèle allemand qui privilégie également l'évaluation interne.

Le recours à l'expertise externe est traditionnellement justifié en France par la nécessité de faire appel aux meilleurs spécialistes disponibles, en fonction des dossiers à instruire, dans des domaines très divers. Si l'on cherche, pour reprendre un exemple donné par M. Philippe Douste-Blazy <sup>(1)</sup>, un expert de l'hypercholestérolémie familiale, il est à peu près certain que celui que l'on trouvera travaillera déjà pour un laboratoire dans ce domaine et conduira des essais cliniques. La mission considère qu'il serait dommageable, du point de vue de la qualité de l'expertise, de se priver de l'apport d'experts exerçant des fonctions en dehors de l'agence. Le simple fait de collaborer avec l'industrie n'implique pas nécessairement une inféodation qui serait de nature à fausser le travail d'évaluation mené dans le cadre de l'agence. Il faut ici faire montre de pragmatisme, sous peine d'être confronté à des problèmes de recrutement. Employer des experts retraités, comme certains l'ont suggéré, ne saurait constituer une solution car leurs connaissances ne sont pas nécessairement à jour et ils sont susceptibles, tout comme les autres, d'avoir des conflits d'intérêts. Les experts externes présentent au surplus l'avantage de pouvoir faire circuler l'information, en apportant des compétences issues de l'hôpital, de l'université, des laboratoires de recherche publics et privés et de l'industrie, et en redirigeant vers l'extérieur les messages issus des agences sanitaires. Par leur connaissance approfondie et actualisée des médicaments, enfin, ils sont à même de poser aux firmes pharmaceutiques des questions précises.

Rigidifier le système d'expertise, en limitant le recours à l'expertise externe, voire en concevant une armée d'experts déconnectés des réalités du moment, paraît à la mission aussi risqué qu'utopique.

Cela étant dit, s'il apparaît indispensable de maintenir au premier plan l'expertise externe, il n'en est pas moins essentiel de revaloriser l'expertise

---

(1) *Audition du 5 mai 2011.*

interne, notamment en augmentant le nombre et en revalorisant la fonction des évaluateurs salariés de l'agence ainsi qu'en clarifiant leur rôle. Leur place est en effet irremplaçable pour apporter la contradiction, le cas échéant, aux évaluateurs extérieurs, comme M. Philippe Bas, ancien ministre de la santé et des solidarités de mars à mai 2007 <sup>(1)</sup>, l'a rappelé aux membres de la mission.

***c) Mettre en œuvre un régime de publication exhaustive des liens d'intérêt***

Il est absolument nécessaire, pour que l'expertise en matière de sécurité sanitaire ne soit pas entachée de soupçon, de réglementer de façon précise les conflits d'intérêts et d'assurer le respect de ces règles. La mission s'est beaucoup penchée sur l'épineuse question des liens et des conflits d'intérêt. Il a d'ailleurs été demandé à toutes les personnes auditionnées d'exposer, avant leur propos liminaire, leurs éventuels liens avec des firmes pharmaceutiques, et notamment avec les Laboratoires Servier. Votre rapporteur résumera ici l'état actuel de la réglementation concernant les conflits d'intérêt dans le domaine de la santé, avant d'en souligner les défaillances et de suggérer certaines pistes de réflexion.

Toutefois, au préalable, il convient d'apporter une clarification du point de vue du vocabulaire. Le conflit d'intérêt se distingue en effet du lien d'intérêt susceptible d'être déclaré.

Le conflit d'intérêts peut se définir, pour reprendre la définition donnée par le Service central de prévention de la corruption (SCPC) <sup>(2)</sup>, comme celui qui « *naît d'une situation dans laquelle une personne employée par un organisme public ou privé possède, à titre privé, des intérêts qui pourraient influencer ou paraître influencer sur la manière dont elle s'acquitte de ses fonctions et des responsabilités qui lui ont été confiées par cet organisme* ».

La Commission de réflexion pour la prévention des conflits d'intérêts dans la vie publique, présidée par M. Jean-Marc Sauvé, en donne une définition un peu plus large <sup>(3)</sup> et qui, de ce fait, semble plus satisfaisante à la mission, s'agissant tout au moins du domaine de la santé :

*« Un conflit d'intérêts est une situation d'interférence entre une mission de service public et l'intérêt privé d'une personne qui concourt à l'exercice de cette mission, lorsque cet intérêt, par sa nature et son intensité, peut raisonnablement être regardé comme étant de nature à influencer ou paraître influencer l'exercice indépendant, impartial et objectif de ses fonctions.*

*« Au sens et pour l'application du précédent alinéa, l'intérêt privé d'une personne concourant à l'exercice d'une mission de service public s'entend d'un avantage pour elle-même, sa famille, ses proches ou des personnes ou*

---

(1) Audition du 5 mai 2011.

(2) Rapport 2004 du Service central de prévention de la corruption.

(3) Rapport remis au Président de la République le 26 janvier 2011, p. 19.

*organisations avec lesquelles elle entretient ou a entretenu des relations d'affaires ou professionnelles significatives, ou avec lesquelles elle est directement liée par des participations ou des obligations financières ou civiles. »*

La déclaration de l'existence de liens d'intérêt est différente. Comme l'écrit la commission présidée par M. Jean-Marc Sauvé : « *les dispositifs de déclaration d'intérêts ont surtout vocation à prévenir des situations de conflit d'intérêts ponctuelles et à imposer l'abstention en cas de risque d'un tel conflit. Ils assurent une certaine transparence d'intérêts qui, sans nécessairement justifier immédiatement une mesure contraignante (comme l'obligation de s'en défaire), imposent une certaine vigilance*<sup>(1)</sup>. »

Cette distinction ayant été faite, votre rapporteur soulignera, tout d'abord, que la réglementation des conflits d'intérêts n'est nullement absente aujourd'hui de notre législation en matière de santé. On peut même dire que c'est la santé qui représente le secteur le plus en avance dans ce domaine.

Un principe général est tout d'abord posé par l'article L. 1541-1 du code de la santé publique, qui dispose en son premier alinéa : « *Les membres des commissions et conseils siégeant auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ne peuvent, sans préjudice des peines prévues à l'article 432-12 du code pénal, prendre part ni aux délibérations ni aux votes de ces instances s'ils ont un intérêt direct ou indirect à l'affaire examinée. Ils sont tenus au secret et à la discrétion professionnelle dans les mêmes conditions que celles définies à l'article 26 du titre Ier du statut général des fonctionnaires.* » Le deuxième alinéa ajoute : « *À l'occasion de leur nomination ou de leur entrée en fonction, ils adressent aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale une déclaration mentionnant leurs liens directs ou indirects avec les entreprises, établissements ou organismes dont les dossiers pourraient être soumis à l'instance dans laquelle ils siègent, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans ces secteurs. Cette déclaration est rendue publique et est actualisée à leur initiative dès qu'une modification intervient concernant ces liens ou que de nouveaux liens sont noués.* »

L'actuel article L. 4113-6 du code de la santé publique interdit aux professionnels de santé de recevoir des avantages en nature ou en espèces de la part des entreprises pharmaceutiques, comme il fait défense à celles-ci de proposer ou de procurer ces mêmes avantages. Il ne peut en aller différemment que dans le cadre de « *conventions passées entre les membres de ces professions (...) et des entreprises, dès lors que ces conventions ont pour objet (...) des activités de recherche ou d'évaluation scientifique, qu'elles sont, avant leur mise en application, soumises pour avis au conseil départemental de l'ordre compétent et notifiées, lorsque les activités de recherche ou d'évaluation sont effectuées, même partiellement, dans un établissement de santé au responsable de l'établissement, et que les rémunérations ne sont pas calculées de manière proportionnelle au*

---

(1) Rapport remis au Président de la République le 26 janvier 2011, p. 55.

*nombre de prestations ou produits prescrits, commercialisés ou assurés.* » L'interdiction ne s'applique pas non plus, sous certaines réserves, à l'hospitalité offerte « *lors de manifestations de promotion ou lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique lorsqu'elle est prévue par convention passée entre l'entreprise et le professionnel de santé et soumise pour avis au conseil départemental de l'ordre compétent (...) et que cette hospitalité est d'un niveau raisonnable et limitée à l'objectif professionnel et scientifique principal de la manifestation et n'est pas étendue à des personnes autres que les professionnels directement concernés* ». Les conventions en cause doivent être transmises par l'entreprise au conseil de l'ordre, départemental ou national suivant les cas. Si le conseil émet un avis défavorable, l'entreprise transmet cet avis aux professionnels de santé, avant la mise en œuvre de la convention.

Le Conseil national de l'Ordre des médecins, pour ne citer que lui, exerce ici un véritable contrôle, comme en témoigne son président dans un courrier adressé à votre rapporteur <sup>(1)</sup> :

*« Cette affaire [du Mediator] me permet de vous rappeler le rôle que joue, de par la loi, mon institution en ce qui concerne les relations des médecins avec l'industrie pharmaceutique et bio-médicale. Ces dernières ont le devoir de transmettre tous leurs projets d'organisation, de financement, de réunions, de séminaires, de contrats de recherche et autres... à mes services, aux fins de contrôle de juste proportionnalité entre les budgets offerts et les actions utiles, par exemple dans le cadre de la formation médicale continue, en distinguant notamment ce qui est une information légitime par rapport à une promotion commerciale.*

*« Dans le cadre des contrats de recherche, la vérification du caractère raisonnable des honoraires rétribuant les acteurs, j'ai tout un service qui s'occupe de vérifier ces données et de valider ou non les propositions des industriels. Ainsi, en 2010, nous avons traité quelque 24 000 dossiers. »*

Le docteur Patrick Romestaing, président de la section Santé publique du Conseil national de l'ordre des médecins <sup>(2)</sup>, a précisé que le service chargé de ces tâches employait huit personnes à temps plein, mais que les dossiers n'étaient examinés que pour avis, l'Ordre n'ayant pas de pouvoir décisionnel en la matière.

S'agissant de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, les personnes qu'elle emploie ou auxquelles elle fait appel sont soumises à un régime détaillé concernant les conflits d'intérêts, décrit longuement à l'article L. 5323-4 <sup>(3)</sup> du code de la santé publique. Pour ne citer qu'un exemple, « *les membres des commissions et conseils siégeant auprès de l'agence ne peuvent,*

---

(1) Courrier du 24 mars 2011 du docteur Michel Legmann à votre rapporteur.

(2) Audition du 10 mars 2011.

(3) Article modifié en dernier lieu par la loi n°2007-248 du 26 février 2007.

[sous les peines prévues à l'article 432-12 du code pénal <sup>(1)</sup>], *prendre part ni aux délibérations ni aux votes de ces instances s'ils ont un intérêt direct ou indirect à l'affaire examinée* ». Par ailleurs, les personnes travaillant pour l'agence doivent adresser « *au directeur général, à l'occasion de leur nomination ou de leur entrée en fonctions, puis annuellement, une déclaration mentionnant leurs liens, directs ou indirects, avec les entreprises ou établissements dont les produits entrent dans le champ de compétence de l'agence, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans les secteurs correspondants. Cette déclaration est actualisée à leur initiative dès qu'une modification intervient concernant ces liens ou que de nouveaux liens sont noués. La déclaration adressée par les personnes mentionnées aux deux alinéas précédents est rendue publique.* »

Toutes ces dispositions sont également applicables au personnel de la Haute Autorité de santé par renvoi de l'article L. 161-44 du code de la sécurité sociale. L'obligation pour les collaborateurs de la haute autorité de remettre une déclaration portant sur leurs intérêts, tant directs qu'indirects, avec les entreprises du domaine de la santé, est détaillée aux articles R. 161-84 à R. 161-86 du code de la sécurité sociale. Des dispositions analogues sont prévues pour les membres du Comité économique des produits de santé <sup>(2)</sup> et pour ceux de la commission de la transparence <sup>(3)</sup>

À cette réglementation s'ajoutent des documents internes, telles que le Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits adopté par le Collège de la Haute Autorité de santé.

La mission soulignera pourtant que l'existence de cette réglementation n'a pas suffi à écarter le soupçon que, dans l'affaire du Mediator, la trop grande proximité de certains experts avec les Laboratoires Servier ait pu jouer un rôle dans le maintien sur le marché pendant trente-trois ans d'un médicament dont le rapport bénéfices/risques était à l'évidence négatif. De manière plus générale, comme la quasi-totalité des personnes auditionnées l'ont reconnu, l'imbrication entre l'industrie pharmaceutique, d'une part, et les professions et autorités de santé, d'autre part, est excessive et surtout insuffisamment publique.

On peut citer, à titre d'illustration récente des défaillances dans la gestion des conflits d'intérêts, le cas de la recommandation de la Haute Autorité de santé sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2. Saisi par l'association Formindep (dont la mission a auditionné le président, le docteur Philippe Foucras <sup>(4)</sup>), le Conseil d'État, dans un arrêt du 27 avril 2011 <sup>(1)</sup>, a annulé la

---

(1) Article 432-12, alinéa 1, du code pénal : « Le fait, par une personne dépositaire de l'autorité publique ou chargée d'une mission de service public ou par une personne investie d'un mandat électif public, de prendre, recevoir ou conserver, directement ou indirectement, un intérêt quelconque dans une entreprise ou dans une opération dont elle a, au moment de l'acte, en tout ou partie, la charge d'assurer la surveillance, l'administration, la liquidation ou le paiement, est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 75000 euros d'amende. »

(2) Article L. 162-17-3 du code de la sécurité sociale.

(3) Article R. 163-17 du code de la sécurité sociale.

(4) Audition du 24 février 2011.

décision par laquelle le président de la haute autorité avait refusé d'abroger cette recommandation, et lui a enjoint d'effectuer cette abrogation dans un délai de quinze jours. Pour justifier sa décision, le Conseil d'État a relevé que la requérante avait « *produit à l'appui de ses allégations des éléments susceptibles d'établir l'existence de liens d'intérêts entre certaines personnes ayant participé au groupe de travail et des entreprises ou établissements intervenant dans la prise en charge du diabète* » et qu'à aucun moment « *la Haute Autorité de santé n'a été en mesure de verser au dossier l'intégralité des déclarations d'intérêts dont l'accomplissement était pourtant obligatoire de la part des membres de ce groupe de travail* ». S'exprimant devant la mission <sup>(2)</sup>, le docteur Philippe de Chazournes, président de l'association Med'Océan, a également fait état de conflits d'intérêt entachant la régularité de certaines recommandations de la Haute Autorité de santé.

Dans un communiqué du 20 mai 2011, la haute autorité a annoncé qu'elle retirait, outre la recommandation précitée, celle concernant le traitement de la maladie d'Alzheimer, également mise en cause dans le cadre d'un recours devant le Conseil d'État pour non-respect de la législation et des règles de fonctionnement interne concernant les conflits d'intérêts (liens d'intérêts non ou insuffisamment déclarés). La haute autorité précisait même qu'elle allait procéder à l'analyse de toutes les recommandations élaborées entre 2005 et 2010 pour vérifier leur conformité. On notera que, de son côté, l'agence a également d'ores et déjà pris un certain nombre d'initiatives en vue d'assurer une meilleure transparence, telles que la communication des conflits d'intérêts à l'ensemble des membres au début de chaque réunion de la commission d'autorisation de mise sur le marché.

Il est donc nécessaire, malgré les progrès accomplis et les initiatives récentes prises par les autorités de santé, de renforcer la réglementation des conflits d'intérêts. Il ne s'agit pas, comme cela a déjà été indiqué plus haut à propos du recrutement des experts, d'interdire l'existence de tout lien avec l'industrie, mais d'en assurer la publicité. Comme l'a affirmé le professeur Dominique Maraninchi <sup>(3)</sup> : « *il n'y a pas de problème à percevoir des honoraires d'un laboratoire : l'important est que cela se sache* ». Le rapport de la commission présidée par M. Jean-Marc Sauvé ne dit pas autre chose : « *dans le domaine de la santé publique, l'enjeu principal est de prévenir les conflits d'intérêts sans pour autant entraver l'indispensable recours à l'expertise* <sup>(4)</sup> ».

Le nouveau système français devra être exemplaire et exiger non seulement une publication exhaustive de l'ensemble des conventions conclues entre les firmes pharmaceutiques et les professionnels de santé, mais également une transparence à toutes les étapes de la chaîne de décisions, y compris de la part

---

(1) Conseil d'État, 1<sup>ère</sup> et 6<sup>ème</sup> sous-sections réunies, n° 334396, *Formindep*.

(2) Audition du 28 avril 2011.

(3) Audition du 16 février 2011 devant la commission des affaires sociales.

(4) Rapport remis au Président de la République le 26 janvier 2011, p. 57.

des membres du cabinet du ministre de la santé et, pourquoi pas, des journalistes, comme l'a suggéré M. Éric Giacometti<sup>(1)</sup>. Le regain de confiance de nos compatriotes dans le système français du médicament en dépend. On notera au passage que, pour ce qui le concerne, le ministre Xavier Bertrand a demandé aux membres de son cabinet, avant même la parution du rapport de la commission présidée par M. Jean-Marc Sauvé, d'établir des déclarations d'intérêts, comme il l'a confirmé à la mission<sup>(2)</sup>.

À propos de la publicité des conventions dont il vient d'être question, la mission tient à souligner qu'une première étape en vue d'une réforme est en cours de réalisation. En effet, une proposition de loi émanant du Sénat<sup>(3)</sup>, modifiée en première lecture par l'Assemblée nationale et récemment renvoyée au Sénat, modifiant certaines dispositions de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, prévoit précisément de rendre publiques les conventions en cause. Son article 9 *bis* insère en effet dans le code de la santé publique un article L. 4113-6-1 ainsi rédigé :

*« Art. L. 4113-6-1. – Les informations relatives aux liens entre les entreprises et les professions médicales, déclarées auprès des conseils de l'ordre compétents en application de l'article L. 4113-6, sont mises à la disposition du public par les conseils nationaux des ordres concernés.*

*« Un décret en Conseil d'État détermine les conditions d'application du présent article. »*

C'est une étape significative.

Il convient également qu'il y ait une véritable volonté, aussi bien au sein des autorités de santé qu'à l'échelon politique et dans le reste de la société, d'assurer le respect des règles existantes au point d'engager, si nécessaire, des poursuites sur le fondement l'article 432-12 du code pénal. La réalisation au sein des autorités de santé de missions d'inspection régulières, voire la création éventuelle d'une cellule déontologique dont il sera question plus loin, aurait certainement auprès des agences un effet incitatif.

Dans cet effort d'encadrement et de clarification des conflits d'intérêts, notre pays pourra s'inspirer du récent *Physician Payments Sunshine Act*. Adoptée aux États-Unis en 2010 à l'initiative des sénateurs Chuck Grassley et Herb Kohl, cette loi s'appliquera à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2012 s'agissant des faits à déclarer, et du 31 mars 2013 concernant les déclarations elles-mêmes. Les premières déclarations seront publiées le 30 septembre 2013, puis tous les 30 juin des années suivantes.

---

(1) Audition du 24 février 2011.

(2) Audition du 19 mai 2011.

(3) Proposition de loi de M. Jean-Pierre Fourcade.

Le *Sunshine Act* est particulièrement rigoureux puisqu'il fait obligation aux fabricants de médicaments et de dispositifs ou de matériels médicaux ou biologiques de déclarer tout paiement consenti à un médecin prescripteur ou à un centre hospitalier universitaire. Ils doivent déclarer les nom, adresse, numéro d'identification de l'hôpital ou du praticien ainsi que le montant du paiement, sa date et la nature précise de la prestation rémunérée. De plus, si l'argent a été versé pour une prestation effectuée dans le cadre d'une conférence visant à promouvoir un produit ou dans le cadre d'une formation ou d'un congrès de recherche ayant trait à un produit, la société doit en indiquer le nom.

L'obligation porte sur tous les paiements et avantages en nature d'une valeur au moins égale à dix dollars dès lors que leur montant additionné ne dépasse pas cent dollars par bénéficiaire et par an. Sont concernés non seulement les versements d'honoraires, de primes, d'avances de frais ou de royalties pour l'exploitation d'un brevet, mais aussi les cadeaux, loisirs, repas, voyages, dons ou encore intéressements au capital d'une entreprise. Des dérogations sont prévues concernant les échantillons et le prêt de matériel d'essai pendant moins de quatre-vingt-dix jours.

Le non-respect de ces obligations est sanctionné. Les fabricants qui omettent de déclarer des liens d'intérêts sont passibles d'une amende comprise entre 1 000 et 10 000 dollars pour chaque manquement constaté, sans que le total puisse excéder 150 000 dollars. En cas d'omission volontaire, l'amende est comprise entre 10 000 et 100 000 dollars, avec un montant maximum cumulé d'un million de dollars.

Dans la perspective de mettre en place un régime déclaratif plus large et plus transparent, le *Sunshine Act* constitue donc une référence intéressante, encore qu'on puisse imaginer choisir, dans un souci d'efficacité et au moins dans un premier temps, des seuils de déclaration supérieurs à ceux, très faibles, retenus par le législateur américain.

L'idée a été parfois évoquée de mettre en place une structure commune aux autorités de santé, apte à centraliser et à analyser toutes les déclarations d'intérêts. Ainsi, le docteur Bruno Toussaint<sup>(1)</sup>, directeur de la rédaction de la revue « *Prescrire* », s'est prononcé devant la mission en faveur d'une compilation des diverses déclarations d'intérêts des experts des agences, des chercheurs menant des études pour le compte de laboratoires et des auteurs de publications, afin de déceler les éventuelles discordances des déclarations faites par une même personne auprès d'instances différentes. Cette idée intéressante n'emporte toutefois pas d'emblée la conviction de la mission. Source indéniable de lourdeur administrative, la mise en place d'une telle instance n'apporterait pas nécessairement de plus-value par rapport à une gestion décentralisée efficace des déclarations, dès que celle-ci serait assortie d'un dispositif de sanctions. S'il s'agissait en revanche de mettre en place une cellule déontologique, comme l'a

---

(1) Audition du 24 mars 2011.

suggéré M. Didier Tabuteau <sup>(1)</sup>, cellule qui serait chargée de mener des audits et de réfléchir à l'évolution des règles de déontologie, l'idée pourrait être plus facile à mettre en œuvre. Une telle mission pourrait peut-être, le cas échéant, être confiée par la loi au Service central de répression de la corruption, dont le secrétaire général, M. Lionel Benaïche, a été entendu par la mission <sup>(2)</sup>.

***d) Renforcer le caractère collégial, contradictoire et transparent des procédures***

La réglementation des conflits d'intérêts ne peut, à elle seule, garantir une transparence totale du travail mené par les agences sanitaires, ne serait-ce que parce qu'il existe, comme l'a souligné le professeur Jean-Louis Bergmann <sup>(3)</sup>, des conflits d'intérêts qui ne sont pas d'ordre financier, mais qui tiennent par exemple aux amitiés, aux rivalités ou aux différences entre écoles de pensée. Ce point important a été plusieurs fois rappelé notamment par l'un des membres de la mission, M. Jean-Luc Prél.

Il est donc nécessaire, si l'on veut que les agences se montrent à la fois crédibles et efficaces, de compléter la réglementation des conflits d'intérêts par la mise en place de procédures claires, collégiales et contradictoires. En pratique, il convient aujourd'hui de faire évoluer la façon dont travaillent les commissions des principales autorités de santé.

Il est essentiel d'introduire dans le fonctionnement de ces commissions davantage de publicité, notamment par la publication des ordres du jour des réunions ainsi que de leurs procès-verbaux intégraux, faisant apparaître les opinions minoritaires. Ceci permettrait aux autorités de santé de ne plus s'exposer au reproche de ne publier que des comptes rendus incomplets ou elliptiques, grief formulé par exemple par l'Inspection générale des affaires sociales à propos du compte-rendu de la réunion du 29 septembre 2009 de la commission nationale de pharmacovigilance <sup>(4)</sup> : « *La mission note que le compte-rendu ne permet pas de distinguer si les critiques émanant des experts proviennent ou non d'experts mandatés par le laboratoire. Il serait souhaitable que les comptes-rendus soient davantage transparents pour ce qui concerne les prises de position individuelles, ce qui permettrait en outre une meilleure expression des positions minoritaires.* » La transparence impliquerait aussi, entre autres choses, que les données des études cliniques sur lesquelles repose l'autorisation de mise sur le marché soient publiquement accessibles.

Il importe tout autant de renforcer le caractère contradictoire du travail des commissions, notamment en y associant certaines personnalités qualifiées.

---

(1) Audition du 7 avril 2011.

(2) Audition du 27 avril 2011.

(3) Audition du 10 février 2011.

(4) *Inspection générale des affaires sociales, RM2011-001P, Enquête sur le Mediator, Rapport définitif établi par le docteur Anne-Carole Bensadon, M. Étienne Marie et le docteur Aquilino Morelle, janvier 2011 (p. 93).*

Confirmant que des regards neufs et croisés peuvent apporter beaucoup à l'expertise, le professeur Dominique Maraninchi s'est exprimé ainsi devant la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale<sup>(1)</sup> : « Pour l'avoir vu pratiquer de manière courante outre-Atlantique et l'avoir expérimentée dans mon institution, je puis témoigner qu'il y a tout à gagner à cette confrontation des parties prenantes. Il faudra renforcer la collégialité des décisions et multiplier les regards croisés. Les collègues d'experts ne devraient pas rassembler des spécialistes d'un seul domaine. Je serais heureux par exemple que des cardiologues soient appelés à donner leur avis aussi en cancérologie. » La transparence implique également qu'au cours des réunions les membres des diverses commissions soient clairement identifiés, ainsi que le titre auquel ils s'expriment, ce qui n'a pas été le cas lorsque le docteur Irène Frachon a été reçue à l'agence, comme celle-ci l'a rapporté à la mission<sup>(2)</sup>.

Le directeur général de l'agence a d'ores et déjà commencé à introduire un certain nombre de modifications dans le fonctionnement de celle-ci<sup>(3)</sup>. L'ordre du jour de chaque séance de la commission d'autorisation de mise sur le marché est désormais publié sur internet. Les conflits d'intérêts sont communiqués à l'ensemble des membres de la commission. Les débats donnant lieu à délibération sont filmés et rendus publics. Enfin, un verbatim des séances est dorénavant publié sur le site internet de l'agence. Comme l'a expliqué le directeur général à la mission<sup>(3)</sup>, ces mesures n'ont pas seulement une valeur symbolique ; elles ont une vertu pédagogique dans la mesure où elles montrent au public en quoi consiste le métier d'évaluateur, ce qu'est la notion de rapport bénéfices/risques et l'existence de positions divergentes. La mission ne peut qu'approuver ces évolutions et observer que celles-ci peuvent parfaitement se faire sans lourdes réformes de textes législatifs ou réglementaires.

En ce qui concerne la diversité de la composition des commissions, on peut noter que siègent déjà, au sein de la commission nationale de pharmacovigilance, une personne représentant les associations de personnes malades et d'usagers du système de santé et une personne représentant les associations de consommateurs proposée par le ministre chargé de la consommation<sup>(4)</sup>, toutes deux étant nommées par le ministre chargé de la santé pour une durée de trois ans. Un premier bilan pourrait être dressé des fruits retirés de cette participation avant de l'étendre, le cas échéant, à d'autres instances. Les associations en cause ne sont pas, en particulier, représentées à ce jour à la commission d'autorisation de mise sur le marché<sup>(5)</sup>.

---

(1) Audition du 16 février 2011.

(2) Audition du 26 janvier 2011. Dans son livre « Mediator 150 mg » (Éditions-dialogues.fr, avril 2010), le docteur Irène Frachon écrit (p. 97) : « Tout le monde se connaît, personne ne juge bon de mettre devant soi le chevalat nominatif, pourtant prévu à cet effet. »

(3) Audition du professeur Dominique Maraninchi du 19 mai 2011.

(4) Article R. 5121-160 du code de la santé publique.

(5) Article R. 5121-54 du code de la santé publique.

Par ailleurs, la composition des commissions pourrait être encore enrichie par d'autres personnalités qualifiées. La mission songe ici en particulier à un représentant du Conseil national de l'ordre des pharmaciens qui pourrait siéger à la commission d'autorisation de mise sur le marché et à celle de pharmacovigilance, voire à la commission plénière dont il a été question plus haut <sup>(1)</sup>. Ceci rejoint d'ailleurs une requête formulée par Mme Isabelle Adenot, présidente actuelle de ce conseil <sup>(2)</sup>. En attendant que les commissions reçoivent ainsi éventuellement l'apport d'autres parties prenantes, la direction de l'agence a demandé au syndicat des entreprises du médicament (Leem) de ne plus siéger au sein de la commission d'autorisation de mise sur le marché, comme c'était la pratique jusqu'alors (étant précisé que le Leem siégeait toutefois sans voix délibérative).

S'il est important d'accroître le caractère collégial des procédures, il faudra néanmoins que le directeur général de l'agence montre l'autorité personnelle nécessaire pour surmonter d'éventuelles oppositions, lenteurs ou pressions, que ce soit par exemple en matière de fixation de l'ordre du jour ou encore de décisions de suspension ou de retrait. Comme l'a dit le professeur Grégoire Le Gal <sup>(3)</sup>, dans l'affaire du Mediator, « *il y a eu un manque de politique à un moment donné : des décisions n'ont pas été prises parce qu'on recherchait à tout prix le consensus scientifique* ».

Pour ce qui est de la commission de la transparence, la mission se félicite de ce que le professeur Jean-Luc Harousseau, président de la Haute Autorité de santé, ait également appelé de ses vœux la présence d'associations d'usagers lors de ses réunions ainsi que la mise en place d'une retransmission audiovisuelle, à l'instar de ce qui s'est fait (sauf au début) dans le cadre des Assises du médicament.

Ces différentes mesures, déjà réalisées ou seulement envisagées, devraient contribuer à restaurer la confiance du public dans le système du médicament.

## **B. INSTAURER UNE MEILLEURE COMMUNICATION ENTRE LES AUTORITÉS DE SANTÉ ET UTILISER L'OUTIL DU REMBOURSEMENT**

Le système du médicament a souffert, dans le cas du Mediator, d'un cloisonnement exagéré entre autorités de santé. Le moyen d'y remédier ne consiste pas, aux yeux de la mission, à fondre ces autorités au sein d'une ou plusieurs entités plus vastes ingérables, où les responsabilités seraient naturellement diluées. Il s'agit plutôt d'assurer entre elles une coordination efficace. C'est donc à une meilleure communication des autorités entre elles que la

---

(1) Ce pharmacien ainsi désigné par le Conseil de l'ordre pourrait venir en remplacement d'un des pharmaciens aujourd'hui désignés selon d'autres modalités.

(2) Audition du 10 mars 2011.

(3) Audition du 26 janvier 2011.

mission invite, ainsi qu'à faire du levier du remboursement un outil, parmi d'autres, de la sécurité du médicament.

### **1. Mettre en place une structure de coopération entre les organismes compétents**

Ce n'est pas seulement au sein de l'agence qu'il importe d'améliorer la communication. Les personnes auditionnées par la mission se sont accordées à dire que l'affaire du Mediator illustre la nécessité d'une meilleure coordination des autorités de santé entre elles, à l'exemple de ce qui se pratique au Royaume-Uni.

#### *a) Veiller à l'échange d'informations entre les autorités de santé*

Il faut concéder au préalable que le cloisonnement des autorités de santé n'est actuellement pas complètement étanche. Ainsi, comme l'a rappelé le professeur Laurent Degos, ancien président du collège de la Haute Autorité de santé <sup>(1)</sup>, un représentant du directeur général de l'agence siège avec voix consultative à la commission de la transparence <sup>(2)</sup>. Un représentant du président de la commission de la transparence participe à la commission d'autorisation de mise sur le marché <sup>(3)</sup>. Le directeur général de la santé (ou son représentant) est membre de droit de l'une et de l'autre ainsi que de la commission nationale de pharmacovigilance <sup>(4)</sup>. Néanmoins, ces liens n'ont pas suffi, dans le cas du Mediator, à assurer une communication suffisante entre les organismes intervenant dans le domaine de la santé.

Votre rapporteur veut pour preuve de cette communication insuffisante entre les autorités de santé le cas de la réévaluation du Mediator en 2006. Cette année-là, la commission de la transparence a, comme elle l'avait fait en 1999, jugé que le service médical rendu du benfluorex était insuffisant concernant la triglycéridémie. Toutefois, les Laboratoires Servier avaient présenté une nouvelle étude (l'étude du professeur Philippe Moulin <sup>(5)</sup>) et signalé qu'ils demandaient un changement du libellé de l'autorisation de mise sur le marché pour que soit visé le traitement contre le diabète. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ayant souhaité une inspection de cette étude, comme l'a rappelé le professeur Philippe Moulin lui-même <sup>(6)</sup>, la commission de la transparence a été obligée d'attendre l'avis de l'agence pour se prononcer sur la nouvelle indication. L'inspection a été lancée en 2007. Le professeur Gilles Bouvenot, président de la commission de la transparence depuis octobre 2003, a indiqué <sup>(1)</sup> à la mission n'avoir eu connaissance des résultats de cette inspection que dans le rapport de

---

(1) *Audition du 23 février 2011.*

(2) *Article R. 163-15 du code de la sécurité sociale.*

(3) *Article R. 5121-54 du code de la santé publique.*

(4) *Article R. 5121-160 du code de la santé publique.*

(5) *Cette étude montre une efficacité antidiabétique du benfluorex, certaine mais relativement modeste.*

(6) *Audition du 27 avril 2011.*

l'Inspection générale des affaires sociales de janvier 2011 (le rapport définitif semblant avoir été rendu en avril 2009). Cet épisode est emblématique des conséquences néfastes de l'absence de communication entre l'agence et la Haute Autorité de santé.

Plus généralement, le fait que le service médical rendu du benfluorex ait été plusieurs fois jugé insuffisant par la commission de la transparence, quand bien même cette appréciation ne se plaçait pas sur le terrain du risque, aurait dû mettre en alerte les membres des commissions de l'agence. De la même façon, il n'est pas normal que l'évocation, à dix-sept reprises, du sujet du benfluorex en comité technique de pharmacovigilance n'ait pas attiré l'attention des autres instances.

De ce qui précède, il ne faudrait pas conclure à la nécessité de mettre en place une seule agence qui réunirait en son sein toutes les compétences en matière de sécurité sanitaire des médicaments. Il ne paraît pas opportun, comme cela a été expliqué plus haut, de rattacher à nouveau la commission de la transparence à l'agence, comme cela a été le cas avant 2004.

Ce dont il s'agit, en revanche, c'est de faire circuler l'information d'une autorité à une autre comme au sein de chaque organisme. La réévaluation périodique des médicaments ne saurait ainsi être menée indépendamment de la pharmacovigilance qui la nourrit de ses informations. Réciproquement, il importe que les équipes de pharmacovigilance puissent consulter les données cliniques et précliniques dont dispose la commission d'autorisation de mise sur le marché. Les membres de cette dernière, tout comme les pharmacovigilants, devraient pouvoir bénéficier, selon certaines modalités<sup>(1)</sup>, du travail de validation scientifique des notices, réalisé par la commission nationale de pharmacopée<sup>(2)</sup>, dont M. Dominique Lecompte<sup>(3)</sup> a entretenu la mission.

L'agence elle-même, dans ses tâches de pharmacovigilance comme dans sa mission d'évaluation du rapport bénéfices/risques, ne saurait sans dommage ignorer l'appréciation portée par la commission de la transparence sur le service médical rendu. Entre autres personnes auditionnées par la mission, M. Gilles Duhamel, ancien directeur de cabinet au secrétariat d'État à la santé d'août 1999 à juillet 2000<sup>(4)</sup>, a reconnu que la procédure d'autorisation de mise sur le marché et l'appréciation du service médical rendu, quoique constituant des évaluations distinctes, prenaient en compte beaucoup d'éléments communs. Travaillant sur les mêmes données, et souvent avec les mêmes experts, l'agence et la Haute Autorité de santé doivent s'efforcer de mettre en cohérence leurs avis.

---

(1) *Il serait sans doute nécessaire, en particulier, de modifier l'article R. 5112-14 du code de la santé publique relatif à la confidentialité des délibérations de la commission.*

(2) *La commission nationale de pharmacopée est régie par les articles R. 5112-6 à R. 5112-14 du code de la santé publique. Son secrétariat est assuré par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.*

(3) *Audition du 24 février 2011.*

(4) *Audition du 28 avril 2011.*

Un bon exemple de la valeur ajoutée qu'apporte cette circulation de l'information a été donné à la mission par le docteur Hubert Allemand, médecin-conseil national de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés <sup>(1)</sup>. Le docteur Hubert Allemand a en effet indiqué avoir attiré l'attention de la Haute Autorité de santé et de la Direction générale de la santé à propos du Rimonabant <sup>(2)</sup>, lequel venait d'être mis sur le marché mais pouvait donner lieu à des effets dépressifs. Un an après cette alerte, la Caisse nationale a consulté ses bases de données pour vérifier les coprescriptions de Rimonaban et d'antidépresseurs ; elle a constaté que la prise de ces derniers concernait plus de 10 % des patients sous Rimonaban. Elle a procédé à une nouvelle alerte. En octobre 2008, l'agence française et l'agence européenne ont toutes deux recommandé sa suspension, et la firme Sanofi-Aventis a annoncé qu'elle interrompait immédiatement la vente dans toutes les pharmacies des dix-huit pays de l'Union européenne qui distribuaient le produit.

### ***b) Développer le rôle de coordination de la Direction générale de la santé***

Le professeur Lucien Abenhaïm, directeur général de la santé d'août 1999 à août 2003 <sup>(3)</sup>, a confié à la mission combien il avait été choqué de n'avoir appris que par le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales l'existence de l'enquête du centre régional de pharmacovigilance de Besançon concernant les données pharmacocinétiques du Mediator. En effet, l'échange d'informations entre les autorités de santé devrait avoir pour pivot la Direction générale de la santé, ce qui n'a manifestement pas suffisamment été le cas jusqu'à présent. On en trouve un signe <sup>(4)</sup> dans le fait que la représentante de la Direction générale de la santé à la réunion de la commission nationale de pharmacovigilance du 7 juillet 2009 s'est associée au vote de la majorité en faveur d'une demande d'étude supplémentaire concernant le benfluorex alors que deux autres membres de la commission en demandaient au contraire le retrait immédiat. Ceci montre que cette représentante, ignorant peut-être l'ampleur des risques du benfluorex, n'a pas été en mesure ni de se mettre en avant et de jouer un rôle proactif, ni de se solidariser avec les deux opinions minoritaires qui militaient pour le retrait du produit. Il importe qu'à l'avenir, la Direction générale de la santé et ses représentants puissent assumer un rôle central, d'initiative et de coordination, dans le système de contrôle du médicament.

Encore faut-il trouver le bon équilibre entre cette direction d'administration centrale et les agences spécialisées qui gravitent autour d'elle. Il ne s'agit pas bien entendu de reconnaître à la Direction générale de la santé des missions d'expertise en tant que telles. Il ne s'agit pas non plus de mettre en place une tutelle scientifique à l'égard de l'agence, encore qu'il ne serait pas inutile que

---

(1) Audition du 24 mars 2011.

(2) Commercialisé par la firme Sanofi-Aventis sous la marque Acompla à compter de 2007.

(3) Audition du 23 février 2011.

(4) Audition de Mme Isabelle Deloffre du 17 mars 2011.

celle-ci retrouvât des compétences scientifiques afin d'assurer activement son rôle au sein des commissions où elle est représentée, point sur lequel a insisté Mme Hélène Sainte-Marie, ancien sous-directeur de la politique des produits de santé au ministère de la santé<sup>(1)</sup>. Il s'agit en revanche de mettre la Direction générale en mesure, au-delà des jugements d'experts, de porter un jugement de santé publique, appuyé sur une vision globale. C'est ainsi que l'on pourra prévenir la dilution des responsabilités entre de trop nombreux experts et institutions.

La mission propose de s'inspirer du comité de coordination des systèmes d'agences mis en place en 2008 à l'instigation du professeur Didier Houssin, directeur général de la santé de mars 2005 à avril 2011, comme celui-ci l'a relaté à la mission<sup>(1)</sup>. Une autre source d'inspiration pourrait être la réunion de sécurité sanitaire qui, comme l'a rappelé M. Jean-Patrick Sales, ancien directeur adjoint de cabinet au ministère de la santé de décembre 2009 à novembre 2010<sup>(2)</sup>, réunit tous les mercredis matin le directeur général de la santé, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ainsi que des représentants d'institutions telles que l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), l'Établissement français du sang (EFS) ou encore la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), pour se limiter à ces exemples.

Sur ces deux modèles pourrait être organisée une réunion régulière sur le sujet du médicament, rassemblant exclusivement le directeur général de la santé, le directeur général de l'agence, le directeur général de l'Institut national de veille sanitaire (INVS), un représentant de la caisse nationale d'assurance maladie, un membre du cabinet du ministre de la santé et les présidents des commissions d'autorisation de mise sur le marché, de pharmacovigilance et de la transparence. Cette réunion, mensuelle ou bimensuelle, aurait pour fonction de s'assurer que les informations ont bien circulé d'une autorité à une autre, d'évoquer les principaux médicaments sous surveillance ou ayant fait l'objet de signalements particuliers, d'apprécier l'opportunité de saisir directement le ministre d'un problème concernant l'un d'entre eux et de jouer le rôle de cellule d'alerte en cas de crise. Elle serait organisée par une structure *ad hoc* de la Direction générale de la santé, dotée de moyens matériels et humains.

---

(1) Audition du 17 mars 2011.

(2) Audition du 28 avril 2011.

***c) Garantir une information éclairée et rapide du ministre chargé de la santé***

Le drame du Mediator a montré que, en présence d'un grave problème de santé publique, c'était vers l'autorité politique que l'on se tournait spontanément. En l'espèce, le ministre du travail, de l'emploi et de la santé a joué un rôle essentiel, à la fois dans le décryptage de l'événement (par le biais de la mission confiée à l'Inspection générale des affaires sociales), dans la mise en place des conditions d'indemnisation des victimes et dans la préparation d'une réforme du système du médicament.

En revanche, au cours de la vie du Mediator, aucun des ministres compétents, comme ils l'ont confirmé à la mission<sup>(1)</sup>, n'a été alerté de la dangerosité du produit et des alertes qui se multipliaient. Il est vrai que le système actuel, élaboré après l'affaire du sang contaminé, confie la décision, le contrôle et l'évaluation en matière de médicaments aux experts ; la tutelle du ministre sur l'agence est d'ordre purement administratif.

Il ne paraît pourtant pas sain que l'autorité politique soit totalement écartée de la vie du médicament et ne soit appelée que lorsque la crise sanitaire éclate. Cette éviction du politique est apparue, à de nombreuses personnes auditionnées, comme à la mission elle-même, excessive. Pour reprendre l'expression de M. Georges-François Leclerc<sup>(2)</sup>, ancien directeur de cabinet au ministère de la santé de mai 2007 à février 2010, « *il faut qu'il y ait plus de points de contact avec le ministre* ». M. Benoît Bohnert, ayant exercé les mêmes fonctions de juin 2005 à septembre 2006<sup>(3)</sup>, s'est également prononcé en ce sens. M. Jacques Barrot, ancien ministre du travail et des affaires sociales de mai 1995 à juin 1997<sup>(1)</sup>, n'a pas dit autre chose à la mission : « *Vient un moment où une décision de nature politique doit être prise. Le ministre peut bousculer un peu l'administration ; il exerce une mise en garde permanente.* »

Cela ne signifie pas qu'il faille réintroduire la possibilité d'un recours gracieux auprès du ministre, ou noyer celui-ci sous une information surabondante, sachant que l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé rend environ 80 000 décisions par an. M. Olivier Le Gall, ancien directeur de cabinet au ministère de la santé de février à novembre 2010<sup>(2)</sup>, a mis en garde la mission contre le risque de déresponsabiliser les niveaux intermédiaires. M. Jean-Louis Buhl, ayant exercé les mêmes fonctions d'octobre 2004 à mai 2005, a insisté pour sa part sur le fait que l'évaluation de la balance bénéfiques/risques était une question scientifique, relevant des experts.

Si tout ceci est vrai, il n'en paraît pas moins indispensable à la mission de rendre plus étroits les liens entre le ministre, son cabinet, la Direction générale de

---

(1) Auditions du 5 mai 2011.

(2) Audition du 28 avril 2011.

(3) Audition du 7 avril 2011.

la santé et les agences. Le ministre doit pouvoir être informé, avec discernement, en cas de signal négatif particulier concernant un médicament donné (par exemple, en cas de décision de retrait à l'étranger, d'alerte lancée par la presse médicale indépendante, de craintes fortes dans l'opinion publique ou encore au vu des résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique) car c'est bien vers lui que se tourneront les regards en cas de difficulté. Il ne saurait non plus être tenu dans l'ignorance en cas de conflit d'expertises au sein de l'agence, pour prendre un autre exemple cité par Mme Martine Aubry, ministre de l'emploi et de la solidarité de juin 1997 à octobre 2000 <sup>(1)</sup>.

Tout ceci ne relève néanmoins pas d'aménagements législatifs. À ce stade, la mission suggère, dans cette optique d'information de l'autorité ministérielle, qu'une mission soit confiée à moyen terme à l'Inspection générale des affaires sociales, visant à évaluer les conséquences des réformes engagées, les progrès déjà accomplis par les autorités de santé, et en particulier par l'agence, et enfin les améliorations qui devront encore être apportées au système.

Outre l'implication du ministre, la mission est par ailleurs d'avis de renforcer le contrôle des députés et des sénateurs sur l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé par le biais d'une obligation de dépôt d'un rapport annuel au Parlement, qui exposerait en détail, indicateurs à l'appui, l'activité de l'agence au cours de l'année écoulée.

En revanche, il émet de sérieuses réserves sur le projet parfois caressé de faire siéger des parlementaires au sein des instances dirigeantes des autorités de santé, et notamment au conseil d'administration de l'agence. Il craint que cela ne relève de la « fausse bonne idée ». Outre que ceci ne ferait qu'accroître une nouvelle fois le nombre déjà extrêmement élevé des organismes extra-parlementaires <sup>(2)</sup>, il ne paraît pas sain d'impliquer directement les titulaires de ces mandats électifs dans des matières de haute technicité médicale, pouvant les exposer de surcroît à des conflits d'intérêts ou à des problèmes de déontologie <sup>(3)</sup> et où ils pourraient apparaître comme étant juges et parties dans la mesure où le Parlement exerce un contrôle, notamment budgétaire, sur les organismes en cause.

---

(1) *Audition du 5 mai 2011.*

(2) *Ces organismes étaient, d'après le rapport d'information n° 518 du Sénat du 12 mai 2001, au nombre de 147 en 2004, 175 en 2007 et 187 en 2010. Il s'élève, d'après le Recueil des textes relatifs aux pouvoirs publics (en ligne sur le site internet de l'Assemblée nationale) à 222 en mars 2011.*

(3) *Le 6 octobre 2010, le Bureau de l'Assemblée nationale, sur proposition de son président, M. Bernard Accoyer, a décidé de constituer un groupe de travail sur la prévention des conflits d'intérêts. Ce groupe de travail, présidé par M. Bernard Accoyer lui-même, a pour mission l'étude des conflits d'intérêts auxquels peuvent être confrontés les parlementaires dans l'exercice de leur mandat. Ses auditions font l'objet d'une diffusion sur le site internet de l'Assemblée nationale. C'est sur proposition de ce groupe de travail que, par décision du 6 avril 2011, le Bureau de l'Assemblée a adopté à l'unanimité le dispositif suivant :*

- l'énoncé, dans un code de déontologie des grands principes que les députés s'engagent à respecter ;
- l'obligation pour tous les députés de remplir une déclaration d'intérêts en début de mandat, déclaration réactualisée en cas de changement substantiel ;
- l'institution d'un déontologue au sein de l'Assemblée nationale, chargé de veiller au respect de ces principes et de conseiller les députés sur toute question de déontologie qu'ils se poseraient.

## **2. Faire de la politique du remboursement un véritable moyen d'action**

Pour veiller à la sécurité des médicaments, les acteurs du système de santé ont à leur disposition différents moyens, qui vont de la gestion des autorisations de mise sur le marché aux outils de pharmacovigilance. La politique du remboursement ne constitue qu'un moyen d'action parmi d'autres en faveur de la sécurité sanitaire, dont il serait dommage que la France se privât.

### ***a) Conserver une influence sur la consommation des produits bénéficiant d'une autorisation européenne de mise sur le marché***

La grande majorité (plus de 80 %) des décisions d'autorisation de mise sur le marché est aujourd'hui prise à l'échelon européen, notamment selon la procédure dite centralisée, qui a été exposée à la mission notamment par Mme Patricia Brunko, représentant la Commission européenne<sup>(1)</sup>. La procédure centralisée est coordonnée par l'Agence européenne du médicament (EMA)<sup>(2)</sup>, située à Londres. Votre rapporteur a pu observer cette procédure lors de la visite qu'il a effectuée à l'Agence européenne en avril 2010, dans le cadre des travaux de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques<sup>(3)</sup> auxquels il se permet de renvoyer. La procédure centralisée repose sur l'évaluation scientifique d'un dossier unique par des agences nationales désignées comme rapporteur ou corapporteur<sup>(4)</sup>. Elle aboutit à une unique autorisation de mise sur le marché, octroyée par la Commission européenne (sur la base des avis émis par l'Agence européenne) et valable pour l'ensemble des États de l'Union.

Les firmes pharmaceutiques empruntent de plus en plus la procédure centralisée, à laquelle elles sont d'ailleurs parfois tenues<sup>(5)</sup>. Cette procédure est en effet obligatoire pour les médicaments orphelins, les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et dont l'indication thérapeutique est le traitement de certaines affections (cancer, maladies neurodégénératives). Pour les autres affections, elle reste optionnelle.

---

(1) *Audition du 3 mars 2011.*

(2) *L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), ancêtre de l'Agence européenne du médicament (EMA), est issue du règlement CEE n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993. Elle a été officiellement mise en place en 1995, en même temps que les procédures d'autorisation de mise sur le marché centralisée et de reconnaissance mutuelle.*

(3) *Rapport final n° 2654 de M. Jean-Pierre Door et de Mme Marie-Christine Blandin sur la mutation des virus et la gestion des pandémies, enregistré à la présidence de l'Assemblée nationale le 24 juin 2010 (p. 249-250).*

(4) *L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est rapporteur ou corapporteur d'une vingtaine de dossiers sur une centaine par an, ce qui place l'agence française parmi les cinq principales agences européennes. Seuls les experts internes participent à l'évaluation du dossier.*

(5) *La procédure nationale reste toutefois applicable pour certains médicaments, dont la commercialisation se trouve limitée au marché d'un seul État membre. Il existe également une procédure dite de reconnaissance mutuelle, selon laquelle les autorisations de mise sur le marché sont accordées par les agences nationales du médicament des États membres sur la base de la reconnaissance d'une autorisation initiale accordée par un des États membres.*

Le nombre de dossiers d'autorisation de mise sur le marché selon les deux autres procédures européennes, dites de « reconnaissance mutuelle » et « décentralisée », a également considérablement augmenté ; il s'est élevé à près de 1000 dossiers en 2009 <sup>(1)</sup>.

Ceci pose évidemment la question de la marge de manœuvre dont disposent encore les autorités sanitaires françaises dans leur mission de veiller à la sécurité des médicaments, étant précisé que, d'après un certain nombre de personnes auditionnées par la mission, une autorisation européenne de mise sur le marché est moins difficile à obtenir que celle conférée par l'agence française.

Une première marge d'action réside dans le fait pour la France d'être rapporteur pour suffisamment de dossiers dans le cadre des procédures européennes. Cette capacité d'influence trouve toutefois ici rapidement ses limites puisque la décision finale, par définition, ne revient pas à l'agence française.

Il existe une deuxième marge d'action qui consiste, comme le ministre Xavier Bertrand l'a rappelé <sup>(2)</sup>, à s'efforcer de faire évoluer la réglementation européenne dans un sens plus protecteur pour le patient, par exemple en prévoyant que les autorisations de mise sur le marché soient délivrées à partir de la comparaison du produit avec un médicament existant et non pas un placebo.

En troisième lieu, il est évidemment nécessaire de surveiller les effets indésirables des médicaments, et de réexaminer leur balance bénéfiques/risques, même s'ils sont dotés d'une autorisation européenne de mise sur le marché. La liberté de manœuvre est ici aussi réduite car, en cas de suspension d'un produit par l'agence française, son homologue européen aura la faculté de le remettre sur le marché à bref délai.

Ces axes d'action ne laissent donc qu'une faible capacité d'influence aux autorités françaises sur les produits titulaires d'une autorisation communautaire. Pourtant, comme l'a affirmé le professeur Dominique Maraninchi <sup>(2)</sup>, « *pour la décision, on ne peut pas s'en remettre à l'échelon européen : il faut pouvoir rendre un produit inaccessible si cela est nécessaire et se donner les moyens d'exercer une responsabilité sanitaire* ».

La mission suggère d'utiliser l'outil du remboursement (qu'il s'agisse de son périmètre, de son taux ou du principe même d'une prise en charge) pour garder la capacité d'influer sur la prescription et la consommation en France de produits dont les autorités françaises estimeraient qu'ils sont à déconseiller aux patients.

À l'encontre de cette proposition, certains, comme Mme Roselyne Bachelot <sup>(3)</sup> auditionnée en tant qu'ancienne ministre de la santé et des sports ou

---

(1) Rapport annuel 2009 de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) (p. 25).

(2) Audition du 19 mai 2011.

(3) Audition du 5 mai 2011.

M. Louis-Charles Viossat, ancien directeur de cabinet au ministère de la santé de mai 2002 à mars 2004 <sup>(1)</sup>, insistent sur l'importance de ne pas mélanger ce qui relève de la sécurité sanitaire avec des considérations qui sont d'ordre plus politique ou socio-économique. Cette objection ne paraît pas devoir être retenue en l'espèce. Il n'y a rien de choquant, sur le plan des principes, à vouloir réserver la prise en charge par la solidarité nationale aux médicaments à la fois les plus performants et les plus dénués d'effets indésirables. Rien ne heurte non plus dans le souhait de chercher à décourager, en jouant sur les différentes variables liées au remboursement, l'utilisation de produits dont on estime qu'ils ne sont pas sans risques importants pour la santé de la population.

Le professeur Gilles Bouvenot <sup>(2)</sup> a donné l'exemple intéressant à cet égard de l'Acomplia, médicament titulaire d'une autorisation européenne (centralisée) de mise sur le marché : *« Lorsque ce produit est arrivé devant la commission de la transparence, nous avons considéré que les bénéfices / risques était fragile (...) D'abord, nous n'avons pas donné un SMR important à Acomplia. Surtout nous avons restreint son périmètre de remboursement de telle manière qu'on pouvait espérer limiter les dérives de prescription ou d'utilisation trop large (...) Nous avons dit qu'il ne devait être remboursé que chez le diabétique et chez celui qui n'a pas d'antécédent de dépression, alors que l'Agence européenne du médicament autorisait les antécédents de dépression (...) Nous avons prononcé un SMRI avant le retrait, dès que nous avons eu connaissance d'alertes de pharmacovigilance. Pourquoi ? (...) Nous avons un avantage sur les instances d'enregistrement dont nous profitons maintenant : nous sommes plus réactifs, parce que nous avons le droit d'être plus réactifs. Par conséquent, là où il faudrait à l'échelon européen des mois et des mois de palabres pour aboutir à un retrait du marché, nous rappelons un médicament, le laboratoire a trois mois pour fournir son dossier, et si la commission considère que finalement ce rapport bénéfices / risques fragile ne correspond pas à quelque chose de satisfaisant par rapport aux autres médicaments disponibles, on propose un SMRI et on demande le déremboursement. »*

Dans le même ordre d'idées, M. François Romaneix, directeur de la Haute Autorité de santé <sup>(2)</sup>, a incité à faire de l'évaluation de la commission de la transparence un second regard sur l'efficacité et la tolérance, *« surtout pour les autorisations de mise sur le marché délivrées au plan européen »*.

Au demeurant, le ministre Xavier Bertrand lui-même a suggéré, lors de sa conférence de presse du 15 janvier 2011, que, lorsqu'un avis de service médical rendu insuffisant (SMRI) est prononcé, le médicament ne soit pas remboursé par l'assurance maladie, sauf avis contraire motivé du ministre, ce qui peut bien sûr s'appliquer à tous les médicaments, mais qui peut se révéler plus particulièrement utile pour ceux titulaires d'une autorisation européenne de mise sur le marché.

---

(1) Audition du 28 avril 2011.

(2) Audition du 23 février 2011.

***b) Prendre en compte l'amélioration du service médical rendu dans les décisions de remboursement des médicaments***

M. Noël Renaudin <sup>(1)</sup> et le professeur Gilles Bouvenot <sup>(1)</sup> ont rappelé à la mission les trois vagues de déremboursement qui se sont succédé au cours de la décennie 2000. Mme Martine Aubry, lorsqu'elle était ministre chargée de la santé, avait demandé en 1999 une réévaluation complète de la totalité des médicaments remboursables. Cette réévaluation a concerné 4490 médicaments. Sur ce total, la commission de la transparence a estimé que 835 médicaments (environ 20 %) avaient un service médical rendu insuffisant (SMRI), ce qui signifiait de sa part un avis favorable au déremboursement. Ces médicaments à service médical rendu insuffisant ont, dans un premier temps, fait l'objet de mesures de baisse de taux de remboursement et de baisse de prix. Dans un deuxième temps, il a été décidé de procéder à une actualisation de leur réévaluation, en trois vagues :

– le premier groupe, constitué de 60 médicaments (soit 72 spécialités), était celui des produits dont on estimait qu'ils n'avaient pas de place dans la stratégie thérapeutique (c'est-à-dire qu'on les considérait comme quasiment inefficaces) ;

– le deuxième groupe concernait 245 médicaments (soit 403 spécialités) à prescription médicale facultative (c'est-à-dire pouvant être achetés en pharmacie sans ordonnance) dont on pensait qu'ils se prêtaient à l'automédication ; la Haute Autorité de santé a recommandé, le 14 septembre 2005, le retrait de la liste des médicaments remboursables de la très grande majorité de ceux-ci ;

– le troisième groupe portait sur 133 médicaments (soit 238 spécialités) à prescription médicale obligatoire (que l'on se procure uniquement sur ordonnance), considérés de ce fait comme moins facilement déremboursables (c'est dans cette dernière catégorie qu'était le Mediator) ; le 18 octobre 2006, la haute autorité a recommandé le retrait du remboursement pour 89 d'entre eux.

Les médicaments du premier groupe ont été déremboursés par arrêté du 24 septembre 2003. S'agissant du deuxième groupe, le ministre de la santé et des solidarités Xavier Bertrand a décidé le retrait du remboursement de 156 des 245 médicaments concernés et le maintien temporaire (jusqu'au 1er janvier 2008) de 62 d'entre eux à un taux de remboursement de 15 % <sup>(2)</sup>. On sait en revanche que certains médicaments du troisième groupe sont restés remboursés longtemps ; c'est le cas du Mediator qui est resté remboursé à 65 % jusqu'à la suspension de son autorisation de mise sur le marché.

La mission, dans l'optique là encore de faire de la politique du remboursement un moyen d'action au service de la sécurité sanitaire, propose d'aller plus loin. Elle suggère de privilégier l'admission au remboursement des médicaments, non seulement dont le service médical rendu n'est pas jugé

---

(1) Audition du 23 février 2011.

(2) Journal officiel du 25 janvier 2006.

insuffisant, mais qui apportent en outre une réelle amélioration du service médical rendu.

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) peut se définir comme le progrès thérapeutique apporté par un médicament par comparaison avec les traitements antérieurs déjà disponibles. La commission de la transparence évalue cette amélioration selon un barème qui va de I (amélioration majeure) à IV (amélioration mineure), le niveau V désignant l'absence totale de progrès thérapeutique. Elle classe donc tous les médicaments dans l'une de ces cinq catégories.

L'amélioration du service médical rendu sert aujourd'hui avant tout d'index de qualité au Comité économique des produits de santé pour fixer les prix. Il pourrait dorénavant servir aussi de fondement à la décision de prise en charge par la solidarité nationale. Les médicaments appartenant aux classes IV et surtout V, c'est-à-dire ceux dont la valeur ajoutée thérapeutique est faible ou nulle (souvent des copies, voire des molécules inférieures à celles déjà présentes sur le marché), ne devraient ainsi plus être remboursés, ou l'être en moins grand nombre.

Le remboursement par l'assurance maladie de traitements sans véritable plus-value thérapeutique, tel qu'il est actuellement pratiqué, a ceci de choquant qu'il peut, dans une certaine mesure, s'analyser comme un financement par la sécurité sociale de la recherche privée.

Le déremboursement des médicaments concernés devrait bien entendu être progressif et s'accompagner d'un effort de pédagogie auprès du public. Il n'est toutefois nullement certain, dans le contexte actuel, que la population française ferait montre d'incompréhension envers une telle mesure, tant l'affaire du Mediator semble avoir été l'occasion d'une prise de conscience des dangers d'une consommation excessive et mal éclairée des médicaments.

Il faudra par ailleurs veiller à ce que l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu soit davantage fondée sur des essais cliniques contre comparateurs, lorsqu'ils existent. On notera à ce sujet qu'une proposition de loi émanant du Sénat<sup>(1)</sup> et modifiée en première lecture par l'Assemblée nationale, modifiant certaines dispositions de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, prévoit en son article 9 *sexies* l'insertion, après la première phrase du premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, d'une phrase ainsi rédigée : « *afin de bien déterminer l'amélioration du service médical rendu, l'inscription sur la liste est subordonnée à la réalisation d'essais cliniques versus des stratégies thérapeutiques pour la ou les mêmes pathologies.* »

---

(1) Proposition de loi de M. Jean-Pierre Fourcade, déposée au Sénat le 26 octobre 2010.

## **II.- RÉNOVER LE SYSTÈME D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS**

Le Mediator n'a été correctement évalué ni lors de sa mise sur le marché, ni pendant les trente-trois ans où il a été commercialisé, ni lorsqu'il a été prescrit en dehors de ses indications. Ces trois défaillances indiquent aussi les trois axes sur lesquels la réforme du circuit du médicament devra faire porter ses efforts : la rigueur au moment de l'autorisation, la réévaluation régulière par la suite et le contrôle de l'utilisation du médicament en dehors de ses indications.

### **A. RENDRE PLUS EXIGEANTE LA DÉLIVRANCE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

La mission juge important de rappeler qu'en 2009, devant l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 859 nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché en procédure nationale ont été déposées, contre 754 l'année précédente et 662 en 2007<sup>(1)</sup>. Or, la mise à disposition des médicaments auprès des patients ne doit en aucun cas s'apparenter à une sorte de formalité, mais doit être l'occasion d'un véritable filtre. Pour cela, il importe à la fois de privilégier les produits porteurs d'un véritable gain thérapeutique, et de gérer rigoureusement le régime des autorisations temporaires d'utilisation.

#### **1. N'accorder l'autorisation de mise sur le marché qu'après comparaison avec un véritable comparateur**

La sécurité des patients a tout à gagner à ce qu'on ne mette désormais sur le marché que des médicaments apportant un réel progrès thérapeutique.

##### ***a) Ne délivrer l'autorisation de mise sur le marché qu'en cas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux thérapies existantes***

En matière d'autorisation de mise sur le marché, le niveau d'exigence aujourd'hui est certes plus grand qu'en 1976, date de mise sur le marché du Mediator, mais cette autorisation n'en est pas moins « *vécue comme une sorte de droit* », comme l'ont souligné les inspecteurs des affaires sociales lors de leur audition<sup>(2)</sup>. Une firme qui met au point un médicament estime avoir, pour reprendre l'expression de M. Aquilino Morelle, « *une sorte de droit à le commercialiser* ».

Le changement de cet état d'esprit passe par une modification des critères d'attribution de l'autorisation de mise sur le marché, comme l'avait déjà réclamé Mme Catherine Lemorton dans le rapport d'information sur la prescription, la

---

(1) Rapport annuel 2009 de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (p. 27).

(2) Audition du 3 février 2011.

consommation et la fiscalité des médicaments qu'elle avait présenté en avril 2008 <sup>(1)</sup>, sans que cette demande soit suivie d'effet.

En l'état actuel de la réglementation, il suffit à un produit de prouver un bénéfice supérieur au seul placebo <sup>(2)</sup>. Le premier alinéa de l'article L. 5121-9 du code de la santé publique dispose en effet que l'autorisation « *est refusée lorsqu'il apparaît que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité n'est pas considérée comme favorable, ou qu'il n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou est insuffisamment démontré par le demandeur* ». À partir du moment où la balance bénéfices/risques paraît acceptable par rapport à un placebo, la nouveauté peut être autorisée quand bien même elle n'apporte pas de progrès par rapport aux autres produits existant sur le marché. Cette souplesse des conditions d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché favorise de la part de certains laboratoires une stratégie de contournement des médicaments génériques par le développement d'isomères, de métabolites, de nouveaux dosages ou encore de nouvelles formulations.

Certes, en pratique, dans le but de prouver que leurs produits sont meilleurs que ceux de leurs concurrents, les laboratoires effectuent souvent des essais comparatifs. Mais il s'agit seulement d'études dites de non-infériorité aux médicaments existants, souvent critiquées en outre pour les biais qu'elles contiennent.

Il apparaît nécessaire de modifier la réglementation sur ce point afin que le fabricant soit tenu de prouver que le bénéfice pour le malade est non seulement égal, mais supérieur, aux médicaments de référence déjà disponibles. La délivrance de l'autorisation de mise sur le marché devrait donc être conditionnée à des preuves de progrès thérapeutique. Une telle modification passe par une révision préalable de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, laquelle dresse la liste des éléments que doit comporter toute demande d'autorisation de mise sur le marché. Il y a donc ici une discussion qui doit tenir sur le plan politique dans le cadre de l'Union européenne.

S'agissant toujours de la phase préalable à l'autorisation de mise sur le marché, la mission soulignera au passage l'importance qu'elle attache à ce que l'agence vérifie, plus qu'elle ne l'a fait jusqu'à présent, la qualité des essais menés par les laboratoires. Dans la mesure où l'autorisation de mise sur le marché repose, en l'état actuel de la législation, sur les essais proposés par l'industrie, il

---

(1) Rapport n° 848 de la Mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale (MECSS) de l'Assemblée nationale sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments, enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 30 avril 2008 et présenté par Mme Catherine Lemorton (p. 43).

(2) Toutefois l'agence, qui a compétence pour donner l'autorisation de procéder à des essais cliniques, peut, si elle le souhaite, exiger la présence d'un comparateur dans un tel essai.

est en effet primordial que l'agence s'assure que cette autorisation est fondée sur des faits objectifs.

***b) Conserver la comparaison contre placebo en cas d'absence d'alternative thérapeutique***

Bien entendu, le recours à des essais cliniques contre comparateurs ne saurait être exigé dans la totalité des cas. Ainsi, lors du développement d'un médicament innovant, d'une nouvelle classe thérapeutique ou d'un traitement destiné à la prise en charge d'une maladie orpheline, il convient de préserver la possibilité de recourir à des essais versus placebo.

En revanche, lorsque plusieurs produits équivalents sont disponibles sur le marché, le recours à des tests comparatifs devrait être imposé.

**2. Contrôler les autorisations temporaires d'utilisation**

Les autorisations temporaires d'utilisation demeurent indispensables dans l'intérêt des malades, notamment ceux affectés de maladies rares ou orphelines, mais il importe de s'assurer qu'elles ne sont pas détournées de leur fin au détriment de la sécurité sanitaire.

***a) Maintenir le dispositif de l'autorisation temporaire d'utilisation***

Tous les médicaments doivent en principe obtenir une autorisation de mise sur le marché avant d'être commercialisés. Cependant, l'article L. 5121-12 du code de la santé publique prévoit, à titre dérogatoire, que certains produits ne disposant pas d'une telle autorisation puissent néanmoins être mis sur le marché par le biais d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Ces médicaments ne peuvent être délivrés qu'à l'hôpital.

Une autorisation temporaire peut ainsi être accordée par l'agence à des « médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié<sup>(1)</sup> ». On distingue l'autorisation nominative et l'autorisation de cohorte. L'autorisation nominative est délivrée pour un seul malade nommé désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur ; en 2007, les autorisations nominatives ont connu un pic à plus de 27 500, portant sur plus de 210 spécialités. L'autorisation de cohorte porte sur un groupe ou un sous-groupe de patients, traités et surveillés selon des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations ; elle est délivrée à la requête du titulaire des droits d'exploitation, qui s'engage à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché dans un délai déterminé. Les deux tableaux ci-dessous montrent que le nombre d'autorisations temporaires d'utilisation (de cohorte aussi bien que nominatives) reste globalement élevé depuis une décennie :

---

(1) Article L. 5121-12, alinéa 1, du code de la santé publique.

**Autorisations temporaires d'utilisation de cohorte (ATUC)**

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Nouvelles demandes	14	12	14	13	7	10	15	20	6	10	3
Octrois	8	7	8	4	3	4	6	10	14	5	2
Refus	1	2	6	7	4	4	2	4	2	1	0
En cours d'évaluation				3	7	2	7	14	2	1	0
Modifications ou renouvellements	26	21	10	14	11	11	10	6	11	16	7
Abrogation/Retraits d'ATU	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1	2
Nombre d'ATU en cours		32	33	24	14	13	15	14	14	20	15
Nombre de médicaments en ATUC ayant obtenu une AMM	11	5	14	6	5	4	6	7	11	8	4

Source : Afssaps, Indicateurs d'activité 2009.

**Autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUN)**

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Nombre de médicaments cumulés depuis 1994	496	511	554	591	630	671	724	781	836	900	971
Nombre de médicaments par an				221	204	183	201	220	216	222	232
Nombre de nouveaux médicaments évalués par an	49	15	43	37	39	41	53	57	55	64	71
Nombre d'ATU délivrées	26 926	26 833	23 285	21 133	21 037	24 291	21 058	24 874	27 563	22 449	22 257
Refus d'ATU	624	488	257	472	581	661	434	546	803	592	419
Nombre de médicaments en ATUN ayant obtenu une AMM	27	15	14	21	10	13	15	20	26	9	20

Source : Afssaps, Indicateurs d'activité 2009.

Le dispositif des autorisations temporaires d'utilisation demeure indispensable en ce qu'il permet le traitement de nombreux malades en situation d'échec thérapeutique, par de nouveaux produits, bien avant leur autorisation de mise sur le marché.

***b) Veiller à ce que le dispositif de l'autorisation temporaire d'utilisation ne soit pas détourné de son objet***

Les autorisations temporaires d'utilisation sont désormais bien ancrées dans le circuit du médicament. Il reste que, d'après de nombreux observateurs, les autorisations temporaires de cohorte sont parfois utilisées par les laboratoires pour commercialiser avant son autorisation de mise sur le marché un produit non finalisé. Le passage de l'autorisation temporaire de cohorte vers l'autorisation de mise sur le marché peut d'ailleurs être jugé excessivement long dans certains cas, comme le montre le tableau ci-dessous :

**Bilan d'activité des médicaments orphelins autorisés (AMM)  
et disponibles au préalable dans le cadre d'ATU**

Nom	Substance active	Titulaire de l'AMM	Résumé de l'indication de l'AMM	Durée ATU avant AMM (mois)
AFINITOR	Everolimus	Novartis Europharm Ltd	Cancer du rein	12,
ALDURAZYME	Laronidase	Genzyme Europe B.V.	Mucopolysaccharidose type 1	15
ATRIANCE	Netarabine	Glaxo Group Ltd	Leucémie aiguë lymphoblastique ou lymphome lymphoblastique à cellules T	18
BUSILVEX	Busulfan	Pierre Fabre Medicament	Conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques	42
CARBAGLU	Acide carglumique	Orphan Europe SARL	Hyperammoniémie secondaire au déficit en N-acetylglutamate synthétase	18
CAYSTON	Aztreonam	Gilead Sciences Int Ltd	Infection pulmonaire à Pseudomonas aeruginosa	6,0
CYSTADANE	Bétaine	Orphan Europe SARL	Homocystinurie	104
DIACOMIT	Stiripentol	Biocodex	Epilepsie myoclonique sévère de l'enfant	142
DUODOPA*	Lévodopa-Carbidopa	Solvay Pharmaceuticals GmbH	Maladie de Parkinson à un stade avancé	11
ELAPRASE	Idursulfase	Shire human Genetic Therapies AB	Syndrome de Hunter (MPS II)	2,5
EVOLTRA	Clofarabine	Genzyme Europe B.V.	Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant	7
EXJADE	Déférasirox	Novartis Europharm Ltd	Surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines en cas de beta-thalassémie ou d'anémie	9
FABRAZYME	Agalsidase beta	Genzyme Europe B.V.	Maladie de Fabry	8,5
FIRAZYR	Icatibant	Jerini AG	Angioœdème héréditaire	1,5
FIRDAPSE	Amifampridine	Eusa-Pharma SAS	Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	39,0
FLISINT **	Fumagilline	Sanofi Aventis France	Microsporidiose intestinale à Enterocytozoon bienewisi	74
GLIOLAN	Acide 5 aminolevulinique	Medac GmbH	Visualisation des tissus malins au cours du traitement chirurgical du gliome malin	13,5
GLIVEC	Imatinib mésilate	Novartis Europharm Ltd	Leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie + Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes	6
ILARIS	Canakinumab	Novartis Europharm Ltd	Syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS)	3,0
INCRELEX	Mécasermine	Tercica Europe Ltd	Retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1	149
KUVAN	Sapropférine dichlorhydrate	Merck KGaA	Hyperphénylalaninémie	0,5
LYSOFREN	Mitotane	Laboratoire HRA pharma	Carcinome corticosurrénalien avancé	24
MOZOBIL	Plerixafor	Genzyme BV-Netherlands	Mobilisation de cellules souches avant greffe	12,0
MYOZYME	Alpha alglucosidase	Genzyme Europe BV	Maladie de Pompe	19
NAGLAZYME	Galsulfase	Biomarin Europe Ltd	Mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI ou syndrome de Maroteaux-Lamy)	13
NEXAVAR	Sorafénib	Bayer Healthcare AG	Carcinome rénal avancé	5,5
NPLATE	Romiplostim	Amgen Europe BV	Purpura thrombocytopénique idiopathique	13,5

OFADIN	Nitisinone	Swedish Orphan International AB	Tyrosinémie héréditaire type I	116
PEDEA	Ibuprofène	Orphan Europe SARL	Traitement du canal artériel persistant chez le nouveau-né prématuré	42
REVLIMID	Lenalidomide	Celgene Europe Ltd	Myélome multiple	15
SOLIRIS	Eculizumab	Alexion Europe SAS	Hémoglobinurie paroxystique nocturne	6
SPRYCEL	Dasatinib	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Leucémie myéloïde chronique Leucémie aiguë lymphoblastique	16
TASIGNA	Nilotinib	Novartis Europharm Ltd	Leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie	3
THALIDOMID E PHARMION	Thalidomide	Celgene Europe Ltd	Myélome multiple	134
TORISEL	Temsirolimus	Wyeth Europe Ltd	Cancer du rein	3
TRACLEER	Bosentan	Actelion Registration Ltd	Hypertension artérielle pulmonaire	13
TRISENOX	Arsenic trioxyde	Cephalon Europe	Leucémie promyélocytaire aiguë	22
VENTAVIS	Iloprost	Bayer Schering Pharma AG	Hypertension artérielle pulmonaire	44
VIDAZA	Azacytidine	Celgene Europe Ltd	Syndrome myélodysplasique Leucémie myélomonocytaire chronique Leucémie aiguë myéloblastique	54
WILZIN	Zinc acétate	Orphan Europe SARL	Maladie de Wilson	60
XAGRID	Anagrélide chlorhydrate	Shire Pharmaceutical Contracts Ltd	Thrombocytémie essentielle	74
XYREM	Sodium oxybate	UCB pharma Ltd	Cataplexie avec narcolepsie	20
YONDELIS	Trabectédine	Pharma Mar S.A.	Sarcome des tissus mous évolué	105

\* AMM en procédure de reconnaissance mutuelle

\*\* AMM en procédure nationale

Source : Afssaps, Indicateurs d'activité 2009.

Ces dérives sont d'autant plus regrettables que le prix des médicaments dotés d'une autorisation temporaire d'utilisation est libre <sup>(1)</sup>. La mission insiste pour que l'agence soit particulièrement vigilante sur la légitimité des demandes d'autorisation temporaire ainsi que sur la longueur des délais donnés aux firmes pour solliciter l'autorisation de mise sur le marché et sur le respect par celles-ci de ces délais. Il convient également que l'agence veille au respect de l'égalité d'accès aux soins des patients dans le cadre du dispositif des autorisations temporaires.

## B. SUIVRE LE MÉDICAMENT APRÈS SA MISE SUR LE MARCHÉ

Le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales rendu public en janvier 2011 a montré à quel point, dans l'affaire du Mediator, le principe de précaution avait joué en faveur, non des patients, mais des Laboratoires Servier. Pour éviter la répétition d'un tel drame, il est impératif de lancer plus rapidement les processus de réévaluation du rapport bénéfices/risques. À ceci s'ajoute la nécessité d'encadrer les études produites par les firmes dans des délais bien définis et, si ces délais ne sont pas respectés, de suspendre provisoirement l'autorisation de mise sur le marché.

(1) L'article L. 162-16-5-1 du code de la sécurité sociale prévoit cependant la possibilité de récupérer tout ou partie de la différence entre le prix pratiqué sous le régime de l'autorisation temporaire d'utilisation et le prix fixé par le Comité économique des produits de santé après l'autorisation de mise sur le marché.

## **1. Pour conjurer les occasions manquées qui ont émaillé l'histoire du Mediator, revoir régulièrement la balance bénéfices/risques**

Le rapport bénéfices/risques ne doit pas être examiné seulement lors de la mise sur le marché, mais de manière itérative tout au long de la vie du médicament.

### *a) Réévaluer régulièrement les médicaments selon un processus dynamique*

Lors de son audition <sup>(1)</sup>, le docteur Irène Frachon a raconté qu'en mai 2009, alors qu'elle était reçue par la commission technique de gestion des risques et d'épidémiologie de l'agence et qu'elle s'inquiétait de la commercialisation du Mediator, on lui avait répondu « *qu'on ne suspendait pas une autorisation de mise sur le marché comme ça* », remarque qui laisse songeur au vu de toutes les alertes qui s'étaient égrenées depuis au moins une décennie. C'est cet état d'esprit qu'il convient à l'évidence de changer.

Aux termes du quatrième alinéa de l'article L. 5121-8 du code de la santé publique, « *l'autorisation [de mise sur le marché] est délivrée pour une durée de cinq ans et peut ensuite être renouvelée, le cas échéant, sans limitation de durée (...), sauf si l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire, sur la base d'une réévaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques* ». En pratique, ces dernières années, il était peu fréquent que le rapport bénéfices/risques fût réexaminé au-delà de la réévaluation quinquennale. Le drame du Mediator n'aurait pas eu la même ampleur si ce produit avait fait l'objet d'un réexamen plus rapide de sa balance bénéfices/risques. Il est donc très important de réévaluer les médicaments de façon itérative, c'est-à-dire à intervalles beaucoup plus rapprochés, et d'en tirer les conséquences en termes de suspension lorsque la balance est devenue négative.

La réévaluation doit notamment intervenir en présence de signaux de pharmacovigilance, même peu graves en apparence. Il faut absolument éviter à l'avenir que, comme dans l'affaire du Mediator, un médicament puisse être évoqué à dix-sept reprises en comité technique de pharmacovigilance sans jamais déclencher de processus de réévaluation.

Le réexamen est également justifié lorsque les bénéfices d'un produit se révèlent plus faibles que prévu. Comme le dit le professeur Dominique Maraninchi <sup>(2)</sup>, « *la balance bénéfices/risques n'est pas statique : ce qui pouvait être vrai à un moment donné peut ne plus l'être cinq ans plus tard* ». Par ailleurs, lorsque le service médical rendu d'un médicament est jugé insuffisant par la commission de la transparence, ce produit devrait être réévalué systématiquement

---

(1) Audition du 26 janvier 2011.

(2) Audition par la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale le 16 février 2011.

par l'agence. Enfin, la réévaluation devrait également intervenir lorsque la surveillance de la prescription hors autorisation de mise sur le marché révèle des évolutions anormales ou inattendues.

Dans leur analyse, les experts ne doivent pas hésiter à s'appuyer sur des raisonnements de nature pharmacologique. Le traitement du dossier du Mediator par l'agence a pâti d'un défaut d'interrogation sur la molécule mère de ce produit, sur sa nature pharmacologique et sur ses liens avec la famille des amphétamines. Auditionné par la mission <sup>(1)</sup>, M. Jean Marimbert, ancien directeur général de l'agence, a reconnu que, s'agissant de l'évaluation du Mediator, il y avait eu « *une difficulté pour faire converger des données d'efficacité, qui étaient non nulles, des données de pharmacovigilance qui, même complètes, étaient relativement faibles, et d'autres données, en particulier les données fondamentales sur la pharmacologie du produit et les publications scientifiques sur les mécanismes d'action de la norfenfluramine* ».

La réévaluation doit bien entendu également prendre en compte les résultats des études post autorisation de mise sur le marché, notamment de celles prévues par les plans de gestion des risques (PGR) et menées par l'industrie, mais aussi des études académiques indépendantes qu'il convient de développer en les finançant sur des fonds publics.

#### ***b) Réexaminer progressivement toute la pharmacopée***

Lors de sa deuxième audition par la mission, le ministre Xavier Bertrand a souligné à juste titre la nécessité d'examiner non seulement le flux des nouveaux médicaments, mais aussi certains médicaments anciens, afin de pouvoir déceler un éventuel produit qui, à l'instar du Mediator, aurait obtenu il y a longtemps son autorisation de mise sur le marché et dont la nocivité n'aurait pas été détectée. Ce point est particulièrement crucial, compte tenu du nombre très élevé de médicaments présents sur le marché en France, de l'ordre de 2000 molécules commercialisées sous des marques diverses. Comme l'a indiqué le professeur Dominique Maraninchi <sup>(2)</sup>, ce réexamen devra bien entendu tendre à privilégier les molécules retirées dans les autres pays, notamment aux Etats-Unis, et s'inspirer également des positions prises par la commission de la transparence.

Le directeur général de l'agence a été très clair sur sa volonté de s'atteler à ce programme de réévaluation systématique, sur la base d'ailleurs parfois de dossiers préparés par ses prédécesseurs. Ainsi, le 7 avril 2011, la commission d'autorisation de mise sur le marché a recommandé la suspension du Vastarel (contenant de la trimétazidine <sup>(3)</sup>) et de ses génériques. Commercialisé en France depuis 1978, ce médicament représente le dix-septième chiffre d'affaires de

---

(1) Audition du 10 février 2011.

(2) Audition du professeur Dominique Maraninchi par la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale le 16 février 2011.

(3) Laquelle figurait sur la liste des soixante-dix-sept médicaments placés sous surveillance particulière, rendue publique le 31 janvier 2011 par l'agence.

l'industrie pharmaceutique dans notre pays. Les experts ont considéré qu'il n'avait pas de bénéfice avéré dans ses trois indications<sup>(1)</sup>; des effets secondaires neurologiques (chutes, syndromes parkinsoniens) avaient par ailleurs été rapportés en lien avec ce traitement.

On ajoutera qu'il est important de ne pas se contenter de réévaluer les produits bénéficiant d'une autorisation nationale de mise sur le marché, mais également ceux dotés d'une autorisation européenne, comme cela a été indiqué plus haut.

## **2. Doter l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de moyens de contrainte accrus**

Pour que la réévaluation régulière soit efficace, encore faut-il, d'une part, que l'agence ait les moyens d'obtenir les études post autorisation de mise sur le marché qui lui sont nécessaires et, d'autre part, que le doute puisse toujours jouer en faveur de la sécurité du patient. En d'autres termes, lorsqu'il y a de fortes présomptions que les risques d'un produit dépassent les avantages qu'on peut en attendre, c'est au choix de la suspension ou du retrait qu'il convient de donner la préférence.

### ***a) Suspendre l'autorisation de mise sur le marché en cas de non-respect des délais impartis aux laboratoires pour mener leurs études***

Depuis 2005, et en application de la directive européenne 2004/27/CE du 31 mars 2004<sup>(2)</sup>, les laboratoires pharmaceutiques doivent déposer un plan de gestion des risques (PGR) avec leur dossier d'autorisation de mise sur le marché, dans des cas qu'il appartient aux agences nationales concernées de préciser. En France, les firmes ont l'obligation d'inclure ces plans de gestion des risques dans le dossier d'autorisation de certains produits (nouveaux médicaments, médicaments génériques s'il y a un risque identifié sur le princeps, extension d'autorisation de mise sur le marché avec changements significatifs des conditions d'emploi). L'agence peut demander que des études post autorisation de mise sur le marché ou un plan de minimisation des risques soient inclus dans ces plans.

Par ailleurs, par application du 4° bis de l'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale, les conventions, d'une durée maximum de quatre années, conclues entre le Comité économique des produits de santé et des entreprises déterminent leurs relations réciproques, et notamment « *les conditions et les modalités de mise en oeuvre des études pharmaco-épidémiologiques,*

---

(1) *Traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel d'origine vasculaire, traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes et traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine.*

(2) *Jusqu'en 2004, les autorités compétentes en matière de pharmacovigilance étaient quasi-exclusivement les États membres. Le rôle de l'Agence européenne du médicament en matière de pharmacovigilance était très limité : elle n'intervenait que quand elle était formellement saisie.*

*postérieurement à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché visée à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique ou dans le règlement (CEE) n° 2309 / 93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments ».*

Les études post autorisation de mise sur le marché sont appelées à jouer un rôle essentiel, et complémentaire de celui de la pharmacovigilance proprement dite, dans la poursuite de l'objectif de sécurité sanitaire. La mission souhaite que ces études soient enserrées, d'une manière générale, dans des délais plus courts. Elle recommande aussi, suivant en cela tant l'avis du docteur Catherine Rey-Quinio, chef de l'unité pharmaco-toxico-clinique 2 à l'agence <sup>(1)</sup>, que la suggestion du ministre Xavier Bertrand <sup>(2)</sup>, la mise en œuvre d'une suspension automatique de l'autorisation de mise sur le marché en cas d'absence de production des résultats dans les délais fixés par l'autorité sanitaire.

***b) Renverser la charge de la preuve en cas de doute sur la nocivité d'un produit***

Le régime juridique actuel est protecteur de l'autorisation de mise sur le marché plus que de son retrait ou de sa suspension. Comme de nombreux observateurs l'ont relevé, il suffit d'une forme de probabilité pour obtenir l'autorisation alors qu'on tend à exiger une certitude pour pouvoir la suspendre ou la retirer.

L'idée a été émise, par exemple par M. Martin Hirsch <sup>(3)</sup>, ancien directeur de cabinet au secrétariat d'État à la santé de juin 1997 à mars 1999, que, dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfices/risques d'un médicament, il soit fait obligation au laboratoire de démontrer que ce rapport est toujours positif, et non aux autorités de prouver qu'il est devenu négatif.

La mission s'associe à cette demande visant à renverser la charge de la preuve. En effet, le doute doit toujours bénéficier au patient. Lorsque la balance bénéfices/risques paraît, notamment après analyse d'un certain nombre d'événements indésirables signalés, être devenue négative, il appartient à l'agence de procéder dans les meilleurs délais à la suspension de l'autorisation, quitte à remettre ultérieurement le produit sur le marché si l'industriel établit que ces craintes étaient infondées. L'agence ne doit pas, en particulier, se laisser arrêter par des propositions d'études complémentaires censées faire la lumière sur l'existence ou non d'effets indésirables graves. Comme l'a dit M. Aquilino Morelle <sup>(4)</sup> : « *La technique consistant à demander ou à proposer des études*

---

(1) Audition du 27 avril 2011.

(2) Conférence de presse du 15 janvier 2011.

(3) Audition du 7 avril 2011.

(4) Audition du 3 février 2011.

*complémentaires est d'une redoutable efficacité. Elle permet de gagner des mois de commercialisation. C'est dilatoire. »*

De manière plus générale, il importe de redonner tout son sens à un principe de précaution sainement compris. Dans son rapport de janvier 2011, l'Inspection générale des affaires sociales résumait ainsi son analyse du drame du Mediator : « *la raison principale de cet échec collectif est à rechercher dans l'insuffisance de culture de santé publique et en particulier dans un principe de précaution fonctionnant à rebours* <sup>(1)</sup> », c'est-à-dire avec une forte présomption de supériorité des bénéfices des médicaments par rapport à leurs risques, à tout le moins pendant la phase post autorisation de mise sur le marché. Et les auteurs du rapport d'ajouter : « *Depuis plusieurs années se sont multipliées les prises de position publiques pour dénoncer une hypothétique " tyrannie du principe de précaution ". Dans cette affaire comme dans d'autres passées et malheureusement à venir, ce n'est pas l'excès de principe de précaution qui est en cause mais le manque de principe de précaution* <sup>(2)</sup>. »

À ce propos, le professeur Gérard Simonneau <sup>(3)</sup>, chef de service de pneumologie et de réanimation respiratoire et directeur du centre de référence de l'hypertension pulmonaire sévère de l'Hôpital Antoine Béchère de Clamart, a décrit combien son équipe avait été inquiète, à partir de 1999, en découvrant qu'était commercialisé sur le marché un produit proche de l'Isoméride, considéré comme sans intérêt par les diabétologues et par ailleurs largement prescrit en dehors de ses indications <sup>(4)</sup>. Il qualifie lui aussi cela de « *principe de précaution à l'envers* », d'autant plus que la consommation de Mediator avait pris des proportions importantes, passant de 150 000 boîtes prescrites en 1999 à 450 000 traitements en 2005/2006 (le nombre total de personnes ayant pris du Mediator étant estimé à cinq millions sur l'ensemble de la période courant de septembre 1976 à novembre 2009).

### **C. MIEUX CONTRÔLER LA PRESCRIPTION HORS AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

La prescription hors autorisation de mise sur le marché, si elle est aujourd'hui permise en France, est en revanche difficile à mesurer, notamment parce que les médecins se plient de mauvaise grâce à l'obligation de faire figurer

---

(1) Page XIII.

(2) Page XIV.

(3) Audition du 23 février 2011.

(4) En 1999, l'hôpital Antoine Béchère a reçu un patient, atteint d'une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique après avoir été longtemps exposé au Mediator. L'équipe du professeur Gérard Simonneau s'est alors aperçue que le Mediator était proche des fenfluramines. Les traités de pharmacologie montraient que son métabolite était la norfenfluramine. La lecture du « Dictionnaire critique des médicaments » de Henri Pradal le confirmait. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, contactée à ce sujet, a répondu qu'il existait onze cas déclarés mais que des incertitudes subsistaient en raison de la possible prise d'Isoméride par les patients, médicament qui a, en pratique, été souvent substitué, après la suspension en septembre 1997 de son autorisation de mise sur le marché, par le Mediator.

dans ce cas le sigle « NR » (pour « non remboursable ») sur leurs ordonnances. S'agissant du Mediator, certains médecins ont prescrit dans les indications et d'autres hors des indications. Comme l'a souligné le docteur Dominique Dupagne <sup>(1)</sup>, il ne convient pas d'être excessivement sévère à l'encontre des médecins ayant prescrit en dehors de l'autorisation, les indications thérapeutiques officielles n'étant pas totalement étrangères aux problèmes de surpoids. Il n'en reste pas moins qu'un certain nombre de praticiens, dont certains ont été entendus par la mission, avaient été suffisamment lucides pour s'apercevoir que la large prescription de ce produit en dehors de son autorisation posait problème.

Dans une étude publiée en 1998, déjà, l'union régionale des caisses d'assurance-maladie de Bourgogne avait souligné l'ampleur de la prescription du Mediator en dehors de ses indications, qui s'élevait environ à 35 %, comme l'a rappelé à la mission M. Vincent Ravoux, qui dirigeait à l'époque cette union régionale <sup>(2)</sup>. C'est à la suite de cette étude que le docteur Hubert Allemand <sup>(2)</sup> et deux médecins-conseils de l'assurance-maladie ont rédigé une lettre au directeur général de la santé pour l'alerter sur le Mediator. Le rapport de l'IGAS <sup>(3)</sup>, quant à lui, souligne qu'à partir de 2007 « *les prescriptions hors AMM [de benfluorex] exploseront dès lors pour se situer à environ 70 %* ». Toutefois, lors de leur audition <sup>(4)</sup>, les Laboratoires Servier, par la voix du docteur Jean-Philippe Seta, président opérationnel, ont prétendu que la prescription du benfluorex en dehors de ses indications n'avait jamais dépassé 20 %. Plusieurs députés membres de la mission, au premier rang desquels M. Jean Mallot, ont insisté pour que la lumière soit faite, dans toute la mesure du possible, sur ce sujet.

À la demande de la mission, la caisse nationale d'assurance maladie a donc effectué une estimation statistique <sup>(5)</sup> du respect de l'autorisation de mise sur le marché du benfluorex pour les données de remboursement de l'année 2008. L'année en cause est postérieure à la restriction de l'autorisation intervenue en avril 2007, date à laquelle les indications du benfluorex ont été limitées à la seule indication « *adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale* ».

La caisse nationale d'assurance maladie a systématiquement vérifié, pour cette année 2008, à partir du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), si les patients consommateurs de benfluorex avaient également reçu un autre traitement antidiabétique oral ou de l'insuline. Or, sur plus de 400 000 patients ayant consommé du benfluorex en 2008, seuls 19,6 % étaient des diabétiques traités par médicaments antidiabétiques (hors benfluorex).

---

(1) Audition du 31 mars 2011.

(2) Audition du 24 mars 2011.

(3) Page XI.

(4) Audition du 2 mars 2011.

(5) Dans la mesure où les bases de données de l'assurance maladie ne comprennent pas d'informations sur le surpoids du patient, il n'était pas possible à partir d'elles d'évaluer individuellement, patient par patient, le respect de l'autorisation de mise sur le marché.

À ces patients diabétiques doivent être ajoutés les diabétiques non traités par des médicaments antidiabétiques. La prévalence du diabète traité par régime seul est estimée <sup>(1)</sup> à 0,6 % de la population adulte, soit 0,4 % de la population exhaustive. Pour dix diabétiques traités par médicaments (hors benfluorex), il y aurait ainsi un diabétique connu sous régime seul.

Dans ces conditions, le taux de personnes consommatrices de benfluorex traitées pour un diabète (par médicaments ou régime seul) serait d'un peu moins de 22 % et le taux de personnes consommatrices de benfluorex non traitées pour diabète d'un peu plus de 78 %. En conclusion, d'après la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, sur la période de fin de commercialisation du benfluorex (année 2008), le taux de non-respect de l'indication de l'autorisation de mise sur le marché du benfluorex « *adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale* » peut donc être estimé à 78 %.

Au sein de cette population, toujours selon la caisse, le taux de non-respect de l'autorisation varie de façon importante selon l'âge et le sexe des personnes : 69 % pour les hommes et 82 % pour les femmes. Pour les femmes de moins de cinquante ans, le taux de non respect est supérieur à 90 % tandis que, pour les hommes de plus de soixante-quinze ans, il ne dépasse pas 57 %. La caisse ajoute qu'il apparaît que le comportement des prescripteurs a vraisemblablement peu évolué après la restriction des indications du benfluorex.

## **1. Contrôler la prescription hors indications thérapeutiques**

S'il importe de conserver la possibilité de la prescription hors autorisation de mise sur le marché, encore faut-il que cette prescription ne s'égaré pas dans des voies néfastes pour la santé des patients. Elle doit donc être surveillée pour pouvoir, le cas échéant, déclencher des signaux d'alerte.

### ***a) Maintenir la possibilité de prescriptions hors autorisation de mise sur le marché***

Les conditions d'utilisation d'un médicament sont définies dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Cependant, la prescription hors autorisation de mise sur le marché est permise par les textes. On peut se référer à cet égard à l'article R. 4127-8 du code de la santé publique, qui dispose :

*« Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance.*

*« Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins.*

---

(1) Enquête nationale nutrition santé ENNS et Obépi.

*« Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles. »*

Ces dispositions sont corroborées par celles de l'article L. 162-2 du code de la sécurité sociale, aux termes duquel : *« dans l'intérêt des assurés sociaux et de la santé publique, le respect de la liberté d'exercice et de l'indépendance professionnelle et morale des médecins est assuré conformément aux principes déontologiques fondamentaux que sont le libre choix du médecin par le malade, la liberté de prescription du médecin, le secret professionnel, le paiement direct des honoraires par le malade, la liberté d'installation du médecin, sauf dispositions contraires en vigueur à la date de promulgation de la loi n° 71-525 du 3 juillet 1971 ».*

Cette liberté de prescription est confirmée par la jurisprudence. On peut citer, à titre d'illustration, l'attendu suivant d'un arrêt du 18 septembre 2008 de la Cour de cassation <sup>(1)</sup> : *« après avoir retenu que la faute du praticien ne pouvait se déduire de la seule absence d'autorisation de mise sur le marché et des effets indésirables du traitement, la cour d'appel, qui a relevé, en se fondant sur le rapport d'expertise, que le traitement préconisé par M. Y... était reconnu pour son efficacité en cas de dysérection, et que s'il s'accompagnait de complications connues il n'était cependant pas établi que les données de la science ne puissent y remédier, a pu en déduire que la prescription d'un tel traitement n'était pas constitutive d'une faute médicale ».*

Dans certaines spécialités, telles que la pédiatrie ou les soins prodigués à la femme enceinte, la prescription hors indications thérapeutiques apparaît indispensable. Elle l'est tout autant lorsqu'il s'agit de traiter des maladies rares. Elle permet aussi d'adapter une prescription ou un traitement de façon fine, en fonction du terrain du patient, comme l'a rappelé M. Aquilino Morelle, inspecteur général des affaires sociales, pendant son audition <sup>(2)</sup>. Toutes les personnes auditionnées par la mission sont tombées d'accord pour estimer qu'il ne fallait pas interdire la prescription hors autorisation de mise sur le marché.

---

(1) Civ. 1, 18 sept. 2008, n° 07-15427.

(2) Audition du 3 février 2011.

### ***b) Mesurer et surveiller la prescription hors autorisation de mise sur le marché***

Les prescriptions hors indications pourraient représenter globalement, selon certaines estimations, plus de 20 % du total des prescriptions. Le système de santé français ne dispose toutefois pas aujourd'hui d'outils permettant une détection précise de la prescription hors autorisation de mise sur le marché. Ceci pose problème notamment du point de vue de l'évaluation du rapport bénéfices/risques. En effet, ce rapport n'est évalué qu'au vu des indications officielles pour lesquelles l'autorisation de mise sur le marché du médicament est demandée. Or, ce n'est pas parce que ce rapport est jugé positif s'agissant des indications officielles qu'il serait aussi nécessairement considéré comme positif si l'on se fondait sur les indications pour lesquelles il est réellement prescrit.

Comme l'a fait valoir M. Vincent Mahé, ancien directeur de cabinet au ministère de la santé de mars à mai 2007 <sup>(1)</sup>, le croisement plus systématique des données issues du remboursement par l'assurance maladie et des données d'autorisation de mise sur le marché permettrait de repérer qu'un médicament est largement prescrit hors indications thérapeutiques. Il permettrait aussi d'effectuer des distinctions par catégories de médicaments. En vue d'assurer ce suivi de la consommation des médicaments, il est nécessaire de mobiliser à la fois les médecins, l'assurance maladie et les pharmaciens.

Par ailleurs, il est du rôle de la Haute Autorité de santé de surveiller le développement d'usages non conformes aux indications et, le cas échéant, d'alerter les professionnels de santé si ce développement lui paraît recéler des risques.

## **2. Mieux encadrer la prescription hors indications thérapeutiques**

Mieux surveillée, la prescription hors indications doit également rester, de manière générale, non remboursée, et faire l'objet d'une information scrupuleuse auprès du patient. Elle doit aussi, si son bien-fondé est avéré, donner lieu à une extension officielle de l'autorisation de mise sur le marché.

### ***a) Assurer le respect par les médecins de la réglementation***

Les prescriptions de médicaments en dehors des indications ne peuvent en principe être admises au remboursement. La mention « NR », pour « non remboursable », doit figurer sur l'ordonnance. Or, on sait que, en pratique, cette mention est rarement apposée, ce qui conduit à penser que ladite mention ne peut servir à l'établissement de statistiques fiables en la matière. Par ailleurs, il est important que le médecin informe complètement le patient et étaye sa prescription hors indications sur des arguments scientifiques. À défaut, la responsabilité du médecin devrait pouvoir être engagée. Il ne peut évidemment en être autrement.

---

(1) Audition du 28 avril 2011.

Les prescriptions hors indications ne sauraient être considérées par principe comme des mésusages mais les responsabilités doivent être néanmoins claires. Pour mieux s'approcher de cet objectif de clarté, on pourrait réfléchir à la possibilité d'exiger que soit inscrite sur l'ordonnance, non pas seulement la mention « NR », mais de manière explicite le fait que la prescription est « hors autorisation de mise sur le marché ». Cette idée a été défendue à juste titre devant la mission notamment par M. Didier Tabuteau <sup>(1)</sup>.

### ***b) Encourager les extensions d'indications si nécessaire***

L'ampleur de la prescription hors indications s'explique en partie par les délais de mise à jour de l'autorisation de mise sur le marché par rapport aux nouvelles données scientifiques. Comme l'a souligné le professeur Dominique Maraninchi <sup>(2)</sup>, le fait de ne pas corriger les autorisations de mise sur le marché au cours du temps renforce le phénomène de prescriptions hors indications.

Il semble aussi que certains laboratoires tardent à demander la modification de l'autorisation de mise sur le marché, parfois pour ne pas avoir à supporter le coût de nouveaux essais. En l'état actuel de la réglementation, si un médicament est considéré comme apte à soigner une autre pathologie que celle pour laquelle l'autorisation a été sollicitée initialement, le laboratoire n'est pas pour autant obligé de demander l'autorisation de mise sur le marché pour cette nouvelle indication. En pratique, le produit est alors amplement consommé en dehors de ses indications, sans validation par des essais cliniques. C'est peu ou prou ce qui s'est passé avec le Mediator, qui a été très largement prescrit comme anorexigène ; jamais, et pour cause, les Laboratoires Servier n'ont sollicité de mise à jour de l'autorisation de mise sur le marché pour tenir compte de cette prescription réelle.

La mission souhaite que l'on réfléchisse aux moyens d'encourager l'industrie à demander des extensions d'indications lorsqu'un médicament montre un réel bénéfice thérapeutique à propos de pathologies auxquelles il n'était pas destiné de prime abord. Il est vrai toutefois qu'en la matière, comme l'a noté le professeur Dominique Maraninchi <sup>(2)</sup>, l'agence se heurte au fait que les autorisations de mise sur le marché délivrées à l'échelon européen ne peuvent être modifiées au niveau national. C'est ici que le pouvoir politique doit prendre le relais pour encourager sur le plan européen les extensions d'indications.

Il paraît en tout cas indispensable à la mission qu'au-delà d'une certaine consommation hors autorisation de mise sur le marché, l'agence se saisisse systématiquement du cas du médicament concerné. Il y va de la crédibilité des indications.

---

(1) Audition du 7 avril 2011.

(2) Audition du 19 mai 2011.

### **III.- RENFORCER LA PHARMACOVIGILANCE POUR NE PAS REVIVRE L'HISTOIRE DU MEDIATOR**

Les études préalables à l'autorisation de mise sur le marché, qui établissent si le rapport bénéfices/risques est positif ou non, portent sur un nombre limité de personnes, dont il faut reconnaître au demeurant qu'elles sont souvent ciblées avec soin par les laboratoires. Par ailleurs, la plupart des essais cliniques ont une limite d'âge de recrutement fixée à soixante-quinze ans alors que les médicaments sont massivement consommés par des patients qui ont dépassé cet âge. Pour ce type de raisons, l'utilisation du médicament postérieurement à son autorisation, à une échelle beaucoup plus vaste et par une population souvent vieillissante, fait parfois apparaître des effets secondaires qui étaient passés inaperçus au stade des essais.

La pharmacovigilance peut se définir comme l'identification, l'évaluation et la prévention de ces effets indésirables. Le raisonnement en pharmacovigilance repose sur deux éléments. Tout d'abord, il comporte une interrogation sur la chronologie des événements (durée de prise médicamenteuse, délai d'apparition de la pathologie par rapport au début de la prise, évolution de la pathologie à l'arrêt du médicament). Ensuite, il a une portée sémiologique, consistant à se demander si des facteurs de risque permettent d'expliquer l'effet indésirable et si on a éliminé toutes les autres étiologies possibles.

Au sein de l'Union européenne, les effets indésirables des médicaments sont à l'origine de près de 5 % des admissions hospitalières et de 197 000 décès par an et constituent la cinquième cause de mortalité hospitalière. Leur coût total a été estimé à près de 79 milliards d'euros<sup>(1)</sup>. C'est dire tout l'enjeu que représente la mise en place d'une pharmacovigilance efficace.

#### **A. CONSOLIDER LE DISPOSITIF DE PHARMACOVIGILANCE**

Pris dans son ensemble, le système de pharmacovigilance présente des atouts qu'il ne faut pas perdre de vue, et qu'une réforme du circuit du médicament se doit de préserver. Il en va ainsi de son maillage régional, de la qualité de son personnel ou encore des outils disponibles sur le plan européen.

##### **1. Renforcer les atouts du système actuel**

Contrairement à ce qui a pu être dit, le dispositif de pharmacovigilance n'a pas entièrement démerité, au moins à l'échelon des centres régionaux, ce qui laisse penser qu'une centralisation du dispositif, parfois suggérée, dans la croyance aux mirages de l'informatique, n'est sans doute pas la bonne approche. Mais le

---

(1) Note du Dr Hervé Le Louet du 22 février 2011. Groupe Hospitalier Henri Mondor. Département de pharmacovigilance, d'information sur le médicament et de pharmacoépidémiologie et de recherche.

dispositif actuel souffre d'un indéniable manque de moyens, doublé d'une excessive complexité du système de notification spontanée, qui décourage nombre de médecins dont l'emploi du temps est déjà surchargé ou qui sont insuffisamment sensibilisés à la surveillance des effets indésirables.

*a) Augmenter les moyens des centres régionaux de pharmacovigilance*

C'est en 1973 que les centres régionaux de pharmacovigilance ont été créés en France, dans le sillage de différents drames sanitaires (tels que ceux du thorium dans les années 1930, de la thalidomide dans les années 1960, du diéthylstilboestrol au début des années 1970 ou encore du talc Morhange en 1972). Le réseau de pharmacovigilance, destiné à assurer une surveillance des risques des médicaments, a été monté, à l'initiative des pharmacologues eux-mêmes, dans des centres hospitaliers universitaires. Il existe aujourd'hui en France trente et un centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les missions sont multiples : recueil et analyse des observations, anonymisation et transmission des cas à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, formation et information des professionnels de santé, aide à la prescription, enquêtes et expertises sur la sécurité des médicaments et des classes médicamenteuses, recherches sur la sécurité des médicaments. En 2009, 31 723 notifications ont été recueillies, dont 26 546 ont été saisies dans la base nationale de pharmacovigilance, comme l'a souligné le professeur Marie-Christine Perault-Pochat, professeur en pharmacologie et responsable du centre régional de pharmacovigilance de Poitiers <sup>(1)</sup>.

Il faut rappeler que, dans l'affaire du Mediator, ce ne sont pas les centres de pharmacovigilance qui ont dysfonctionné. Ils ont au contraire donné l'alerte très tôt, à partir de notifications spontanées, et ont demandé la réévaluation du rapport bénéfices/risques du benfluorex. La notification effectuée par le docteur Chiche le 10 février 1999 d'une valvulopathie chez un patient n'ayant pris que du Mediator <sup>(2)</sup> (et aucun anorexigène ou autre médicament connu à l'époque pour être susceptible d'entraîner des valvulopathies) a été transmise dès le 16 février par le centre régional de Marseille à l'agence, comme l'a rappelé à la mission le docteur Marie-Josèphe Jean-Pastor, pharmacologue et responsable du centre régional de pharmacovigilance de Marseille <sup>(3)</sup>.

Aussi, même si l'épidémiologie est de plus en plus performante et si le raisonnement de type pharmacologique se révèle aujourd'hui indispensable, comme cela sera développé plus loin, il reste que, pour la mission, la notification spontanée et bien documentée demeure la base de la pharmacovigilance. Ce serait donc une grave erreur que de supprimer les centres régionaux ou d'en réduire drastiquement le nombre. Le professeur Jean-Louis Montastruc et le professeur Marie-Christine Perault-Pochat ont eu l'occasion de dresser à ce sujet un parallèle

---

(1) Audition du 2 mars 2011.

(2) À raison de deux comprimés par jour pendant six ans.

(3) Audition du 17 février 2011.

avec les centres antipoison <sup>(1)</sup>. D'après eux, la diminution du nombre des centres antipoison, passés de dix-huit dans les années 1980 à seulement dix en mesure d'assurer une réponse aux appels téléphoniques urgents en 2003 <sup>(2)</sup> a eu des conséquences négatives en matière de sécurité sanitaire à l'échelon régional. C'est pourquoi, selon eux, la réduction du nombre des centres régionaux de pharmacovigilance ne pourrait que desservir la poursuite des objectifs de santé publique.

La pharmacovigilance française a le mérite d'être indépendante, compte tenu de son financement public, et d'instaurer des rapports privilégiés entre la structure régionale, le notificateur (médecin, pharmacien mais aussi sage-femme ou chirurgien-dentiste) et le patient <sup>(3)</sup>. Les centres de pharmacovigilance constituent une structure de recueil proche du déclarant. Comme l'a rappelé le docteur Marie-Josèphe Jean-Pastor <sup>(4)</sup>, les centres s'efforcent de simplifier autant que possible les notifications ; leur personnel visite les services hospitaliers pour recueillir le plus grand nombre possible d'observations ; les contacts avec les médecins libéraux se font souvent par téléphone ou par voie électronique. Supprimer les centres serait donc une cause de tarissement supplémentaire de la déclaration, déjà insuffisante comme cela sera montré plus loin.

Il est vrai que les médecins disposent d'une autre voie pour notifier. Ils peuvent rencontrer un délégué médical du laboratoire ayant produit le médicament et lui signaler l'effet indésirable constaté. Ce délégué a alors pour obligation de faire remonter l'information au service de pharmacovigilance de la firme qui adresse au médecin un dossier à remplir, dont le volume cependant est parfois suffisamment important pour décourager la meilleure volonté du médecin notificateur. Si toutefois le médecin remplit le dossier, celui-ci est transmis directement à l'agence par le laboratoire, sans passer par le centre régional.

S'il est vrai que le système actuel de pharmacovigilance a pu souffrir parfois de lenteurs, il convient de remarquer que le recours aux études pharmacoépidémiologiques n'est pas non plus un gage de rapidité ; utilisées de manière dilatoire, ces études peuvent conduire à repousser dans le temps une décision de suspension ou de retrait. La mission rappelle à ce sujet que, s'agissant du benfluorex, le rapport du 31 mai 1999 rédigé par l'Italie en liaison avec la

---

(1) *Les centres antipoison sont régis par les articles D. 6141-37 et suivants du code de la santé publique. L'article D. 6141-37 dispose en particulier : « Les centres antipoison sont chargés de répondre, notamment en cas d'urgence, à toute demande d'évaluation des risques et à toute demande d'avis ou de conseil concernant le diagnostic, le pronostic et le traitement des intoxications humaines, accidentelles ou volontaires, individuelles ou collectives, aiguës ou non, provoquées par tout produit ou substance d'origine naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement.*

*« Lorsqu'il s'agit d'effets indésirables d'un médicament ou d'un produit à usage humain mentionné aux articles L. 5111-2 et L. 5121-1 ou d'un contraceptif mentionné à l'article L. 5134-1, le centre antipoison informe, conformément à l'article R. 5121-167, le centre régional de pharmacovigilance. »*

(2) *Rapport de la mission de l'Institut national de veille sanitaire (INVS) et de l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale (AFSSE) sur les centres antipoison et les centres de toxicovigilance - Propositions sur l'organisation de la toxicovigilance - Septembre 2003 (p. 6).*

(3) *Depuis la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009.*

(4) *Audit du 17 février 2011.*

France demandait déjà aux Laboratoires Servier une étude qui ne trouvera une forme de concrétisation que dans l'étude dite *Regulate* lancée en 2006 et dont les premiers résultats ne seront fournis par l'industriel qu'en 2009 <sup>(1)</sup>.

Si l'intérêt des patients exige donc le maintien des centres régionaux, encore faut-il que ceux-ci soient dotés des moyens nécessaires. Ils souffrent aujourd'hui d'un sous-effectif chronique, surtout en personnel médical. Quant à leur budget, le professeur Dominique Maraninchi, lors de son audition, a parlé d'un nécessaire doublement <sup>(2)</sup>. Par ailleurs, le maillage régional de la pharmacovigilance pourrait être renforcé, notamment en faisant appel à des infirmiers formés. Il apparaît également nécessaire que les centres et les notificateurs soient mieux informés des suites données à leurs déclarations.

À moyen terme, et tout en conservant un fort maillage régional, on pourrait réfléchir à la mise en place de quelques centres inter-régionaux de pharmacovigilance, qui constitueraient des « pôles » de centralisation et de remontée des effets indésirables et des interlocuteurs puissants face aux autres acteurs du système de santé.

Enfin, il serait bon de donner véritablement aux centres de pharmacovigilance les moyens de mener une recherche indépendante, à condition d'éviter toute routine ou l'installation d'habitudes trop ancrées. Dans cette optique, on pourrait demander aux centres, par exemple, de défendre leurs projets scientifiques devant un jury international en vue d'obtenir les crédits nécessaires à la recherche sur un médicament en particulier.

Au-delà de ces mesures, il est temps que la pharmacovigilance, souvent mésestimée ou ignorée, comme l'a confié à la mission le docteur Françoise Haramburu, médecin des hôpitaux et responsable du centre de pharmacovigilance et du centre de pharmacodépendance de Bordeaux <sup>(3)</sup>, se voit enfin reconnaître le rôle central qu'elle joue dans la préservation de la santé publique. Comme l'a aussi noté le docteur Hervé Le Louet, gastroentérologue et responsable du département de pharmacovigilance de l'hôpital Henri Mondor de Créteil <sup>(4)</sup>, les médecins sont généralement tournés plus vers le bénéfice que vers le risque ; ils considèrent la culture du risque comme administrative. La mise en place au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé d'une commission plénière, composée pour moitié d'experts issus de la commission d'autorisation de mise sur le marché et pour l'autre moitié de pharmacovigilants, devrait contribuer à la reconnaissance de la place centrale de la pharmacovigilance.

---

(1) *Cette étude confirme, avec dix ans de retard, les soupçons d'effets indésirables graves du Mediator. Le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales de janvier 2011 note à son sujet (p. XII) : « Cette étude ne démontre pas d'efficacité du Médiator par rapport au nouveau médicament de référence contre le diabète qu'est la pioglitazone. Elle montre par contre l'émergence d'anomalies valvulaires fonctionnelles significatives. La firme propose dans ces circonstances de réserver la prescription du Médiator aux médecins spécialistes et d'accompagner son traitement d'une surveillance écho-cardiographique. »*

(2) *Audition du 19 mai 2011.*

(3) *Audition du 2 mars 2011.*

(4) *Audition du 23 février 2011.*

### ***b) Lutter contre la sous-notification des effets indésirables***

La pharmacovigilance française est aujourd'hui fondée sur la seule notification spontanée. Or, 5 % seulement environ des cas d'effets indésirables font l'objet d'une déclaration. On compte 26 000 déclarations par an pour 200 000 médecins ; cela signifie qu'un médecin notifie en moyenne tous les dix ans. La réalité de cette sous-notification n'est contestée par personne. Le professeur Roger Salamon, président du Haut conseil de la santé publique <sup>(1)</sup>, a insisté sur la nécessité aujourd'hui d'inciter les différents acteurs à mieux déclarer les effets indésirables.

Le premier moyen pour y parvenir serait, comme l'ont suggéré par exemple le professeur Marie-Christine Perault-Pochat <sup>(2)</sup>, le professeur Marc Humbert, professeur des universités et praticien hospitalier dans le service de pneumologie et de réanimation respiratoire de l'Hôpital Antoine Béchère de Clamart <sup>(3)</sup> ou encore le docteur Maxime Guenoun, président du collège national des cardiologues français <sup>(4)</sup>, de faciliter la déclaration d'effet indésirable, par exemple en mettant en place une fiche de pharmacovigilance simplifiée, accessible aisément sur internet et qui puisse être remplie par un praticien en quelques minutes.

Par ailleurs, il est indispensable que tous les acteurs du système de santé, et non pas seulement certains médecins, soient sensibilisés à la pharmacovigilance. Les pharmaciens, dont le rôle d'acteur de la pharmacovigilance est reconnu depuis seulement 1995, sont déjà aujourd'hui à l'origine de 15 % des signalements. Quant aux patients et à leurs associations, la possibilité de notifier des effets indésirables leur est désormais reconnue par le 13° de l'article L. 5121-20 du code de la santé publique <sup>(5)</sup>, qui se réfère aux « modalités de signalement d'effets indésirables effectué directement par les patients ou communiqué par les associations agréées de patients ». Les enquêtes de pharmacovigilance utilisent d'ores et déjà des déclarations de patients. À titre d'illustration, pour la grippe H1N1, le taux de notification par les malades a été de plus de 20 %, avec une qualité rendant ces déclarations tout à fait utilisables en pratique.

La simplification des formalités de déclaration, accompagnée d'un effort de communication auprès du public et des professionnels de santé, devrait permettre d'amplifier la notification des effets indésirables.

---

(1) Audition du 24 mars 2011.

(2) Audition du 2 mars 2011.

(3) Audition du 23 février 2011.

(4) Audition du 10 mars 2011.

(5) Dans sa rédaction issue de l'article 83 de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009.

## **2. Faire jouer à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et à l'Europe tout leur rôle**

Le renouveau de la pharmacovigilance passe par une reconnaissance plus officielle de son importance, notamment à l'échelon de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Il passe aussi par l'utilisation des nouveaux outils prévus par la réglementation européenne.

### ***a) Accroître l'influence des pharmacovigilants au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé***

Un certain nombre de personnes auditionnées par la mission ont souligné le poids relativement faible de la commission nationale de pharmacovigilance par rapport à la commission d'autorisation de mise sur le marché. Les membres de la première auraient le sentiment d'être en quelque sorte placés en situation d'infériorité par rapport à ceux appartenant à la seconde.

Ces affirmations ont trouvé une confirmation récente à propos de l'Actos et du Competact, dont la molécule est la pioglitazone (titulaire d'une autorisation de mise sur le marché de type « européenne centralisée »). Accusés de favoriser la survenue de cancers de la vessie, ces produits faisaient partie de la liste des soixante-dix-sept médicaments mis sous surveillance par l'agence en janvier 2011. Le professeur Jean-Louis Montastruc avait déjà signalé à l'agence des problèmes de cette nature avec l'Actos, comme il l'a confirmé à la mission <sup>(1)</sup>. La revue « *Prescrire* » avait également alerté ses lecteurs à ce sujet. Le 29 mars 2011, la commission nationale de pharmacovigilance, ayant répertorié quinze cas de cancers en France en relation avec la pioglitazone, s'est prononcée en faveur de la suspension immédiate de cette molécule <sup>(2)</sup>. Or, en dépit de ces alertes, la commission d'autorisation de mise sur le marché, réunie le 7 avril suivant, n'a pas voté la suspension de la pioglitazone. Elle a préféré attendre la décision de l'Agence européenne du médicament ainsi que les résultats d'une étude lancée en janvier par la Caisse nationale d'assurance-maladie <sup>(3)</sup> (étude observant le lien entre la prise de pioglitazone et l'apparition de cancers de la vessie dans la population française).

Toutefois, cette présentation doit être nuancée. Lors de son audition le 19 mai 2011, le professeur Dominique Maraninchi a fait valoir auprès de la mission que la situation de la pioglitazone était différente de celle du benfluorex. D'une part, la première, contrairement au second, traite des maladies graves associées au diabète de type 2 et son principe actif n'est pas un anorexigène. D'autre part, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a, en l'espèce, fait preuve de réactivité puisque l'alerte donnée par la *Food and drug administration* (FDA) sur le risque de cancer de la vessie en cas d'exposition à la pioglitazone

---

(1) Audition du 2 mars 2011.

(2) Étant précisé que, l'autorisation de mise sur le marché étant en l'espèce européenne, si la France décide de suspendre le produit, l'Agence européenne du médicament peut ultérieurement le remettre sur le marché.

(3) Étude pharmaco-épidémiologique portant sur un million de diabétiques dont 200 000 sous pioglitazone.

date de septembre 2010 et qu'un processus de suspension a été rapidement enclenché en France par réexamen de la balance bénéfices/risques du médicament. Enfin, l'agence a écrit aux médecins pour les mettre en garde et les amener à réexaminer leurs prescriptions à la lumière du risque constaté et à préparer une alternative thérapeutique.

La suite des événements prouvera la justesse de ces propos du directeur général de l'agence puisque, le 9 juin 2011, celle-ci sera amenée à suspendre la commercialisation de la pioglitazone, compte tenu des résultats de l'étude précitée démontrant une association significative entre la prise de ce produit et la survenance de cancers vésicaux.

Au demeurant, si la prédominance de la commission d'autorisation de mise sur le marché sur la commission de pharmacovigilance a pu être une réalité dans le passé, il semble bien que la direction actuelle de l'agence soit fermement décidée à établir désormais un équilibre entre l'une et l'autre.

À ce sujet, le professeur Dominique Maraninchi propose qu'à l'avenir, par souci de respect du principe du contradictoire, les avis sur le rapport bénéfices/risques soient formulés dans le cadre d'une commission solennelle au sein de laquelle ceux qui analysent les risques et ceux qui analysent les bénéfices seraient en nombre égal. Cette stricte parité permettrait de ne pas tomber dans l'excès inverse qui consisterait, en ne voyant que la toxicité d'un produit, à perdre de vue ses bénéfices réels (ainsi, en cancérologie, de nombreux traitements présentent, malgré des effets secondaires importants, des bénéfices irremplaçables). De cette manière, la décision de santé publique sera véritablement inspirée par une comparaison équilibrée entre les bénéfices et les risques. Bien entendu, seuls remonteraient en commission solennelle les sujets qui méritent contradiction sur le rapport bénéfices/risques. La mise en place de cette instance plénière permettrait d'éviter le risque de multiples allers et retours plus ou moins dilatoires entre les commissions d'autorisation et de pharmacovigilance, risque sur lequel Mme Élisabeth Guigou, ancien ministre de l'emploi et de la solidarité d'octobre 2000 à mai 2002 <sup>(1)</sup>, a attiré l'attention de la mission.

Une commission de pharmacovigilance, constituant en quelque sorte une sous-section de la commission plénière, subsisterait pour le suivi post autorisation de mise sur le marché et pour les débats de pharmacovigilance proprement dits.

La mission tient à souligner que l'idée de mettre en place au sein de l'agence une entité globale compétente à la fois en matière d'autorisation de mise sur le marché et de pharmacovigilance a également été suggérée lors de son audition par le professeur Gilles Bouvenot <sup>(2)</sup>. Selon lui, « *le caractère opérationnel de l'agence (...) serait bien meilleur si le rapport bénéfices/risques d'un médicament était évalué par une instance vraiment collégiale* ». Et il

---

(1) Audition du 5 mai 2011.

(2) Audition du 23 février 2011.

ajoutait : « *j'ai toujours été frappé que deux commissions différentes s'intéressent l'une au numérateur et l'autre au dénominateur du rapport bénéfices/risques* ». Si une seule et même commission avait pu mettre en parallèle le bénéfice extrêmement faible du Mediator et les réelles alertes de pharmacovigilance le concernant, il est certain qu'un temps précieux aurait été gagné pour le suspendre.

### ***b) Faire usage des nouveaux dispositifs européens***

La pharmacovigilance est coordonnée à l'échelon européen depuis la création de l'Agence européenne du médicament (EMA) en 1995. Cette coordination s'est peu à peu améliorée, notamment avec la création de la base de données européenne EudraVigilance (qui établit une communication immédiate entre tous les acteurs concernés), l'obligation d'information entre États membres et l'obligation de retrait de médicament dans toute l'Union européenne. Aujourd'hui, d'après M. Noël Wathion, chef d'unité à l'agence européenne<sup>(1)</sup>, celle-ci reçoit 40 000 dossiers notifiant des effets secondaires par mois.

La pharmacovigilance à l'échelon européen présente incontestablement des avantages bien qu'elle ne dispense en aucun cas de la mise en œuvre d'une pharmacovigilance sur le plan national. Réunissant des données émanant de plusieurs États, elle peut permettre, comme l'a souligné Mme Arielle North, ancienne chargée des affaires réglementaires à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé<sup>(2)</sup>, de percevoir des effets indésirables qui ne sont pas détectés à plus petite échelle. Par ailleurs, la mise en commun des expertises de vingt-sept États membres laisse en principe moins de chances à un produit à la balance bénéfices/risques négative d'échapper au contrôle des autorités de santé, et limite la tentation pour un État, le cas échéant, de se montrer excessivement indulgent envers un laboratoire qui serait solidement implanté sur son territoire.

L'ensemble du système européen de coordination et de détection des signaux a été renforcé par une directive et un règlement communautaires publiés au *Journal officiel* de l'Union européenne le 15 décembre 2010<sup>(3)</sup> et entrant en vigueur en juillet 2012.

Cette réforme prévoit notamment, comme l'a indiqué à la mission Mme Irene Sacristan-Sanchez, représentant la Commission européenne<sup>(1)</sup>, la création d'un comité de pharmacovigilance au sein de l'Agence européenne du médicament, remplaçant le groupe de pharmacovigilance actuel. Cela va plus loin qu'un changement de statut purement formel. Pour les produits soumis à une autorisation nationale de mise sur le marché, le comité sera impliqué systématiquement dans les évaluations de pharmacovigilance et ses recommandations seront suivies d'une procédure européenne pour obtenir une

---

(1) *Audition du 3 mars 2011.*

(2) *Audition du 10 février 2011.*

(3) *Journal officiel de l'Union européenne du 15 décembre 2010 : directive 2010/84/UE et règlement 1235/2010*

réponse uniforme de la part des États membres. Par ailleurs, le comité de pharmacovigilance établira, dans le cadre du suivi, des priorités d'action au niveau européen.

En deuxième lieu, dans les nouveaux textes, la détection des signaux passe d'un système réactif à un système proactif grâce à des mécanismes encadrant le suivi des médicaments. Les nouveaux médicaments seront assortis d'un plan de gestion des risques. Les autorisations de mise sur le marché pourront être assorties de conditions (par exemple la réalisation d'études post autorisation, encadrées dans des délais) et le non-respect de ces conditions ouvrira la possibilité de suspendre ou de retirer l'autorisation.

L'utilisation de la base de données EudraVigilance permettra de collecter des informations dans l'ensemble des pays de l'Union européenne, et de détecter ainsi les effets indésirables dont la fréquence est parfois trop faible pour qu'ils puissent être détectés sur le territoire d'un seul État.

Les patients joueront un rôle actif dans la pharmacovigilance<sup>(1)</sup>. Les notifications seront facilitées ; les auditions du comité de pharmacovigilance seront publiques ; chacun aura accès à la plupart des données de la base EudraVigilance. La transparence sera accrue grâce à un portail internet sur lequel seront publiées toutes les évaluations des médicaments.

Un certain nombre d'outils nouveaux de pharmacovigilance sont donc actuellement mis en place à l'échelon européen. Ils viennent se surajouter au dispositif national. Ils ne s'opposent pas mais sont complémentaires. Chaque État membre doit avoir un système de pharmacovigilance adéquat pour pouvoir transmettre des informations au niveau communautaire. De ce point de vue, la France est considérée comme ayant l'un des meilleurs systèmes de pharmacovigilance de l'Union européenne. La mission souhaite le rappeler avec force. Il reste maintenant, non seulement à transposer la directive dans notre législation, mais aussi à faire usage des nouveaux moyens ainsi mis à disposition. La base EudraVigilance, en particulier, devrait être bien davantage utilisée qu'elle ne l'est actuellement.

## **B. POUR REMÉDIER À L'INSUFFISANCE DES SIGNAUX FAIBLES, ADOPTER UNE DÉMARCHE PLUS PROACTIVE**

Si le dispositif de pharmacovigilance n'a pas péché par son contenu, l'affaire du Mediator a manifesté à l'évidence qu'il était incomplet. Dans leur rapport de 2002 relatif à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé<sup>(2)</sup>, l'Inspection générale des finances et l'Inspection générale des affaires

---

(1) L'extension de la notification aux patients était déjà prévue par la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009, mais pour l'instant elle n'a été véritablement testée en France que lors de la vaccination contre la grippe H1N1.

(2) Rapport d'audit relatif à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Inspection générale des finances (rapport n° 2002-M-014-01), Inspection générale des affaires sociales (rapport n° 2002-121), décembre 2002.

sociales écrivait déjà à ce propos : « *Une des actions possibles pour compenser les faiblesses du système de pharmacovigilance aurait pu être le développement d'un grand nombre d'études de pharmaco-épidémiologie. Or, actuellement l'agence ne diligente de telles études que de manière marginale (...). Cette situation résulte d'une culture française de la pharmacovigilance qui n'inclut pas la pharmaco-épidémiologie dans son système de vigilance. Cette situation est regrettable dans la mesure où de telles études sont indispensables pour bien connaître les médicaments dans leurs conditions réelles d'utilisation.* »

Les progrès accomplis depuis 2002 n'ont pas été suffisants. Il importe désormais de donner véritablement à notre dispositif de pharmacovigilance une dimension davantage tournée vers l'investigation, ce qui suppose de développer les études pharmaco-épidémiologiques à l'aide des bases de données hospitalières ou issues de l'assurance maladie, dans le respect naturellement des règles relatives au traitement informatique des données de nature personnelle.

### **1. Promouvoir une pharmacovigilance prospective**

Le drame du Mediator a montré qu'un dispositif de pharmacovigilance passif, fondé uniquement sur la notification spontanée par les professionnels de santé n'était pas suffisant. Entendu par la mission<sup>(1)</sup>, le professeur Christian Riché, professeur en pharmacologie et responsable du centre régional de pharmacovigilance de Brest, décrivait ce type de dispositif en ces termes : « *La pharmacovigilance est basée sur l'accumulation des cas, non pas qu'on va chercher, mais dont on attend le signalement. C'est pour ça que je dis que c'est la ligne Maginot : on attend, on attend l'arme au pied, on n'est pas proactif.* » C'est pourquoi, à côté du système de la déclaration spontanée, il est impératif de mettre en place une pharmacovigilance tournée davantage vers l'enquête et la prospection.

#### ***a) Mener des études pharmaco-épidémiologiques pour prévenir les dommages de santé publique***

Ce n'est pas parce que peu de cas sont notifiés dans la base de données qu'un médicament est exempt d'effets indésirables graves, comme le démontre l'exemple du Mediator. On sait que la quasi-totalité des cardiologues n'ont pris conscience de l'effet secondaire de ce produit sur les valves du cœur qu'au moment de la médiatisation de l'affaire, comme l'ont confirmé à la mission le professeur Claude Le Feuvre<sup>(2)</sup>, professeur des universités et praticien hospitalier à l'Institut de cardiologie du centre hospitalo-universitaire de la Pitié-Salpêtrière, et le docteur Dominique Guedj-Meynier, cardiologue et présidente du Collège national des cardiologues français de 2006 à 2009<sup>(3)</sup>.

---

(1) Audition du 17 février 2011.

(2) Audition du 27 avril 2011.

(3) Audition du 10 mars 2011.

Plusieurs raisons expliquent que la grande majorité des cardiologues n'aient pas décelé les valvulopathies liées au benfluorex. Très peu nombreuses, si on les compare au nombre de consommateurs de Mediator, elles sont en outre survenues souvent après un assez long délai de latence suivant l'absorption du médicament de surcroît souvent consommé avec d'autres. Or, il est souvent difficile de faire le lien avec un produit pharmaceutique quand l'effet se produit à long terme, à distance du traitement. Par ailleurs, les valvulopathies constituent, comme l'a fait remarquer lors de son audition le professeur Philippe Lechat, directeur de l'évaluation des médicaments à l'agence <sup>(1)</sup>, une affection fréquente pour les cardiologues qui, de plus, n'étant pas prescripteurs de Mediator, pouvaient difficilement établir un lien avec celui-ci. Le professeur Geneviève Derumeaux, présidente de la Société française de cardiologie <sup>(2)</sup>, a aussi fait valoir combien l'imputabilité était souvent difficile à déterminer en cas d'anomalie valvulaire, sachant qu'il est parfois difficile d'avoir des informations sur l'état des valves des patients avant la prise du produit. Le professeur Christophe Tribouilloy <sup>(3)</sup> a pour sa part indiqué que les cardiologues ne connaissaient pas toujours parfaitement la sémiologie écho-cardiographique et que lui-même avait souvent inscrit dans ses comptes rendus : « *valvulopathie d'allure rhumatismale* », alors qu'il aurait pu s'agir d'une valvulopathie sous Mediator. En résumé, le dispositif de pharmacovigilance n'était pas armé pour repérer les valvulopathies liées au benfluorex, sachant en outre que l'augmentation du nombre global de notifications rend de plus en plus ardue la détection des signaux discrets.

Ce qui a permis, dans le cas du Mediator, d'identifier le problème, c'est avant tout l'étude cas témoins menée, dans des délais brefs et avec une grande économie de moyens, par le docteur Irène Frachon et le professeur Grégoire Le Gal.

À l'avenir, il importe que l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé puisse, dès qu'elle suspecte un lien entre la prise d'un médicament et une pathologie, interroger les bases de données et lancer des études pharmacoépidémiologiques, sans attendre une hypothétique accumulation de signaux qui, selon les critères actuels, seront toujours considérés comme faibles. Ces études pharmacoépidémiologiques devront être publiques alors que, aujourd'hui, elles se font très souvent dans le cadre de contrats avec l'industrie, y compris dans les plus grands centres hospitalo-universitaires. Il faut à cet effet disposer d'un fonds, l'équivalent du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), qui permette aux chercheurs en pharmacoépidémiologie des centres de pharmacovigilance de pousser eux-mêmes leurs propres projets, en toute indépendance.

Ce développement de la pharmacoépidémiologie publique supposera, de la part de la direction générale de l'agence, une capacité à hiérarchiser son travail et

---

(1) Audition du 10 février 2011.

(2) Audition du 10 mars 2011.

(3) Audition du 19 mai 2011.

à définir des priorités, en termes d'urgence et de gravité des risques. Par voie de conséquence, cela impliquera, face au nombre de molécules présentes sur le marché, une capacité à faire des choix et à les assumer.

Le professeur Dominique Maraninchi a indiqué<sup>(1)</sup> à la mission qu'un accord avait d'ores et déjà été préparé avec la Caisse nationale d'assurance maladie et l'Institut national de veille sanitaire en vue de programmer la réalisation de cinq à dix études de grande portée par an, à partir des données de l'assurance maladie. Ces études pourront porter sur des sujets comme le diabète, en regardant des dizaines de médicaments et des comorbidités. Le but est de disposer de données prospectives publiques pour analyser les risques dans la population liés à la distribution des médicaments au cours du temps. L'agence pourra ainsi prendre des décisions sans qu'il y ait eu forcément des remontées de l'industrie. Cela permettra aussi que les hypothèses ou les repérages de ceux qui ont fait des signalements soient très rapidement documentés.

La mission tient enfin à appeler l'attention sur le fait que, lorsqu'on évoque la pharmacovigilance ou l'évaluation, on pense d'abord aux médicaments, en oubliant les dispositifs médicaux. Il faudra certainement s'y intéresser davantage car ce domaine est appelé à se développer et se révèle moins bien contrôlé que les médicaments.

### ***b) Assurer une veille scientifique nationale et internationale***

L'agence doit s'efforcer de capter, non seulement les notifications d'effets indésirables, mais également les signaux extra-pharmacologiques. Il lui revient donc d'assurer une veille scientifique. Cette veille implique par exemple, comme l'a notamment suggéré avec bon sens Mlle Flore Michelet<sup>(2)</sup>, docteur en pharmacie<sup>(3)</sup>, que des équipes se consacrent à la lecture des publications françaises et étrangères. Le docteur Anne Castot, longtemps chef du service de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments à l'agence<sup>(4)</sup>, affirme elle-même qu'elle s'est véritablement inquiétée lors de la parution de la publication espagnole démontrant que le risque de valvulopathies sous benfluorex était très similaire à celui observé avec les fenfluramines aux États-Unis<sup>(5)</sup>.

Parmi les publications dont la lecture s'impose au premier chef figurent bien entendu les revues indépendantes telles que « *Prescrire* ». De la même façon, ces équipes doivent se tenir informées des dossiers examinés ou des décisions

---

(1) Lors de son audition du 19 mai 2011.

(2) Audition du 26 janvier 2011.

(3) Auteur d'une thèse sur l'« Utilisation de nouveaux outils de pharmacovigilance : à propos du retrait du Mediator (benfluorex) » (Université de Rennes I, soutenue le 25 juin 2010, 197 pages, félicitations du jury) avec comme directeur de thèse le professeur Grégoire Le Gal et, parmi les membres du jury, le docteur Irène Frachon.

(4) Audition du 17 février 2011.

(5) Cette « inquiétude » du docteur Anne Castot ne s'est, semble-t-il, malheureusement pas concrétisée en une réaction salutaire de la part de l'agence.

prises par les autorités étrangères. Comme l'a dit le professeur Dominique Maraninchi <sup>(1)</sup>, le fait qu'un produit ne soit distribué qu'en France devrait alerter. Il devrait en aller de même si plusieurs agences de notation internationales reconnues estiment que le service médical rendu d'un médicament est faible ou nul.

Cette attention portée à l'analyse du médicament dans la littérature scientifique et par les autorités administratives doit conduire ces équipes à conseiller le directeur général de l'agence. Elles peuvent être amenées à lui suggérer, selon les cas, une décision immédiate de retrait ou de suspension, l'inscription d'un sujet à l'ordre du jour d'une commission ou encore le lancement d'une étude.

Dans le même ordre d'idées, il conviendrait de faire obligation à tout laboratoire commercialisant un produit en France, lorsqu'il retire de sa propre initiative un médicament dans un pays, d'en informer les autorités sanitaires françaises. Votre rapporteur rappelle en effet que le Mediator a essuyé un refus de commercialisation en Belgique dans les années 1970 et que les Laboratoires Servier n'ont demandé le renouvellement de son autorisation de mise sur le marché ni en Espagne en 2003 ni en Italie en 2004, sans qu'à aucun moment ceci ne pousse les autorités françaises à faire de même.

## **2. Être à l'écoute des alertes grâce à de nouveaux outils**

L'adoption d'une attitude plus proactive nécessite d'interroger diverses bases de données, émanant notamment des hôpitaux et de l'assurance maladie. Ceci suppose de respecter les règles en matière de traitement de données personnelles, de les faire évoluer si nécessaire et de travailler en relation étroite avec la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

### ***a) Utiliser les bases de données hospitalières ou issues de l'assurance maladie***

Pour pouvoir mener des études pharmaco-épidémiologiques et compléter ainsi les signaux issus de la pharmacovigilance traditionnelle, il importe que l'agence ait accès à des bases de données fiables. Outre celles de l'Institut national de veille sanitaire, deux bases de données médico-administratives apparaissent, comme l'a rappelé notamment Mlle Flore Michelet <sup>(2)</sup>, particulièrement utiles pour effectuer des études de santé publique, bien qu'elles n'aient pas été conçues à cette fin.

La principale est le Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), régi par l'article L. 161-28-1 du code de la

---

(1) *Audition par la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale le 16 février 2011.*

(2) *Audition du 26 janvier 2011.*

sécurité sociale <sup>(1)</sup>. Elle contient des données, rendues anonymes, concernant tous les assurés. Elle regroupe plus précisément, pour chaque patient, l'ensemble de ses dépenses de santé remboursées, c'est-à-dire :

– les données de liquidation des organismes d'assurance maladie (actes et prestations remboursés), conservées deux ans, outre l'année en cours ;

– les données relatives aux séjours dans les établissements de santé (données regroupées dans le Programme de médicalisation des systèmes d'information) ;

– un échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) au 1/97<sup>ème</sup> des assurés (mentionnant leurs consommations de soins et séjours hospitaliers), dont les données sont conservées vingt ans.

En revanche, ce système d'information ne comporte ni les résultats d'examen, ni les données relatives aux structures médico-sociales hébergeant des personnes âgées et aux séjours en psychiatrie. Ce système d'information a pour objet premier de contribuer à une meilleure gestion et évaluation des politiques de santé. Bien qu'il n'ait pas été mis en place pour permettre des recherches en matière de pharmacoépidémiologie ou de pharmacovigilance, il n'en peut pas moins offrir des possibilités intéressantes à cet égard. Il apparaît donc comme un outil précieux pour détecter ou constater des problèmes de santé publique. Il possède en effet trois atouts majeurs : une couverture nationale avec des données standardisées (codage), un numéro de patient unique et anonyme et une disponibilité rapide. C'est ce système qui a permis notamment d'effectuer un suivi du Rimonabant (Acomplia) qui, comme cela a été expliqué à la mission par le docteur Hubert Allemand, médecin à la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés <sup>(2)</sup>, a contribué à son retrait du marché en 2008.

Pour donner une autre illustration, c'est ce système d'information qui a été utilisé en 2009 par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés pour réaliser l'une des études qui a mis en évidence la relation entre la prise de benfluorex et les risques d'atteintes des valves du cœur. La caisse s'est servie plus précisément de la sous-base de données intitulée « *Données de consommation interrégimes* » (DCIR), mentionnant l'ensemble des médicaments et prestations remboursés aux assurés et aux bénéficiaires <sup>(3)</sup>. L'étude en cause a permis ensuite à l'agence de donner le chiffre de cinq cents décès liés au Mediator depuis sa mise sur le marché. C'est cette étude qui donnera lieu aux critiques méthodologiques du professeur Jean Acar.

---

(1) Cet article est issu de l'article 21 de la loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999.

(2) Audition du 24 mars 2011.

(3) Ces données individuelles, mais rendues anonymes, sont accessibles aux seuls médecins-conseils de l'assurance maladie.

La seconde base de données utile, dans la perspective d'une pharmacovigilance renouvelée, est le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), à partir duquel de nombreuses études sont également réalisées et qui a par exemple été utilisé par le docteur Irène Frachon pour réaliser son étude cas témoins. Ce programme permet de connaître l'activité des établissements de santé grâce à un enregistrement des séjours hospitaliers qui comporte pour chaque patient des informations sur les diagnostics, les motifs d'hospitalisation et les actes réalisés. Un numéro d'anonymat permet de relier les séjours d'un même patient entre eux. L'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) réceptionne l'ensemble des résumés de séjours et constitue une base nationale avec un identifiant unique anonyme pour chaque patient.

Ce programme a été conçu, à l'origine, pour répondre à un objectif de comptabilité analytique destiné à réaliser des attributions budgétaires. Bien que, pas plus que le système d'information de l'assurance maladie, il n'ait été destiné initialement à des études de pharmacovigilance ou de surveillance épidémiologique, il constitue néanmoins lui aussi un outil de santé publique qui devrait être davantage exploité.

***b) Œuvrer en liaison avec la Commission nationale de l'informatique et des libertés***

Le développement de l'utilisation des bases de données, dans le cadre d'un système rénové de pharmacovigilance, ne pourra pas faire l'économie d'un respect scrupuleux de ces règles en matière de traitement informatisé de données personnelles. La mission estime important que l'ensemble des acteurs du système de santé, et notamment les experts, les évaluateurs et le personnel des agences, soient sensibilisés à ces principes. D'ores et déjà, la commission est saisie de plus en plus fréquemment de demandes d'autorisation en matière de pharmacovigilance, de recherche médicale ou d'évaluation des pratiques de soins, comme le montre le tableau ci-dessous <sup>(1)</sup> :

***Demandes d'autorisation adressées à la Commission nationale de l'informatique et des libertés en matière de pharmacovigilance, de recherche médicale ou d'évaluation des pratiques de soins***

	2008	2009	2010
Autorisation unique : traitement de pharmacovigilance (AU-013) en chiffres cumulés			152 au 12 mai
Demandes d'autorisation au titre du chapitre IX	540	677	700
Demandes d'autorisation au titre du chapitre X		169	174

Source : Audition de M. Jean Massot et de Mme Daniela Parrot le 12 mai 2011.

(1) Audition de la Commission nationale de l'informatique et des libertés du 12 mai 2011.

La Commission nationale de l'informatique et des libertés intervient en effet à plusieurs titres dans le domaine de la pharmacovigilance, comme l'ont rappelé devant la mission M. Jean Massot, commissaire en charge des questions de santé, et Mme Daniela Parrot, juriste au service des affaires juridiques <sup>(1)</sup>.

Tout d'abord, les traitements mis en œuvre par les exploitants de médicaments ayant pour objet l'enregistrement des signalements d'effets indésirables sont autorisés par l'autorisation unique n° AU-013 <sup>(2)</sup>, conformément à l'article 25 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Le responsable de chaque traitement doit adresser à la commission un engagement portant sur la conformité du traitement à la description figurant dans l'autorisation.

En deuxième lieu, les traitements de données personnelles mis en œuvre dans le cadre de recherches biomédicales (destinées notamment à obtenir une autorisation de mise sur le marché pour un médicament) sont régis par la méthodologie de référence n° MR-001, conformément aux dispositions du chapitre IX <sup>(3)</sup> de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 précitée. Là encore, un engagement de conformité doit être adressé à la commission.

Les études sur les patients menées par les organismes de recherche, les agences sanitaires ou les laboratoires afin de vérifier les effets d'un médicament ou d'un produit après sa mise sur le marché (c'est-à-dire les études post autorisations de mise sur le marché) doivent faire l'objet d'une autorisation préalable de la commission par application du chapitre IX de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 précitée.

Enfin, l'exploitation par les acteurs de santé publique des données de santé issues des systèmes d'information hospitaliers ou des fichiers des caisses de sécurité sociale, aux fins d'analyse des effets d'un médicament, doit en principe faire l'objet d'une autorisation préalable de la commission conformément au chapitre X <sup>(4)</sup> de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978. Ainsi, une autorisation de la commission est nécessaire pour obtenir de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation les données issues du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). La commission a été saisie à ce jour d'environ cent cinquante dossiers (par exemple, pour une analyse descriptive dans le cadre de la surveillance de l'asthme et des facteurs de risque en France menée par

---

(1) *Audition du 12 mai 2011.*

(2) *Autorisation unique n°AU-013 - Délibération n° 2008-005 du 10 janvier 2008 portant autorisation unique de mise en œuvre par les entreprises ou organismes exploitants de médicaments de traitements automatisés de données à caractère personnel relatifs à la gestion des données de santé recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance des médicaments postérieurement à leur mise sur le marché (Journal officiel du 15 février 2008 page texte n° 84.*

(3) *Chapitre IX : Traitements de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé.*

(4) *Chapitre X : Traitements de données de santé à caractère personnel à des fins d'évaluation ou d'analyse des pratiques ou des activités de soins et de prévention.*

l'Institut national de veille sanitaire, ou encore pour une étude sur les pathologies cardiovasculaires en Lorraine menée par l'Université de Nancy I).

Il existe en revanche certaines particularités en ce qui concerne l'utilisation par les acteurs de santé publique du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie. Un arrêté du 11 avril 2002 <sup>(1)</sup> du ministre de l'emploi et de la solidarité définit les catégories de données accessibles en fonction des destinataires autorisés <sup>(2)</sup>. Seuls les médecins conseils de l'assurance maladie peuvent croiser les données dites sensibles (code commune, mois et année de naissance, date des soins et date de décès) car de type de croisement est susceptible de faire tomber l'anonymat des assurés. Le point important est surtout que les caisses d'assurance maladie peuvent accéder directement, sans autorisation préalable de la commission, aux données nécessaires à la réalisation des études entrant dans le cadre de leurs missions.

Toutefois, l'intervention de la commission reste indispensable pour pouvoir utiliser des données archivées, remontant au-delà de la durée de conservation normale de deux ans plus l'année en cours. À titre d'illustration, la commission a rappelé qu'au cours d'une réunion du 24 novembre 2010, la caisse nationale d'assurance maladie l'avait informée que, se fondant sur l'article 36 <sup>(3)</sup> de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, elle avait archivé des données remontant jusqu'à 2006 sur des supports distincts, dans le but en particulier d'être en mesure de prouver la validité scientifique de l'étude mentionnée plus haut sur les valvulopathies liées au benfluorex. La commission a pris acte de cette conservation qui lui est apparue licite. Le 21 décembre suivant, la caisse a sollicité de la commission l'autorisation d'utiliser les données archivées et d'extraire des sauvegardes informatiques la liste des consommateurs de benfluorex afin de leur adresser un courrier les invitant à consulter un médecin. Cette autorisation lui a été donnée le 10 février 2011 <sup>(4)</sup>.

Le 21 décembre 2010 encore, la caisse a demandé à la commission l'autorisation de constituer, à partir des données du système d'information, une cohorte anonyme de consommateurs de benfluorex ayant reçu un courrier de rappel. L'objet était d'analyser leur consommation de soins ambulatoires et hospitaliers et d'estimer les coûts engendrés pour l'assurance maladie ainsi que l'impact sanitaire. Cette autorisation a été donnée dès le 23 décembre <sup>(5)</sup>.

---

(1) *Modifié par un arrêté du ministre de la santé et des solidarités du 20 juin 2005 relatif à la mise en œuvre du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie.*

(2) *Les destinataires autorisés sont notamment les régimes d'assurance maladie, le ministère chargé de l'assurance maladie, le ministère de la santé, l'Institut national de veille sanitaire, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et l'Institut des données de santé.*

(3) *L'article 36 de la loi du 6 janvier 1978 prévoit que les données à caractère personnel ne peuvent être conservées au-delà de la durée nécessaire à la finalité qu'en vue d'être traitées à des fins historiques, statistiques ou scientifiques.*

(4) *Délibération n° 2011-047.*

(5) *DE-2010-112.*

La caisse nationale d'assurance maladie a également eu l'occasion de saisir la commission, à propos d'autres médicaments, de demandes d'autorisation pour des études post autorisation de mise sur le marché portant sur les données archivées du système d'information. La commission, consciente du caractère urgent des demandes, a autorisé dans un délai de trois semaines le traitement de données ayant pour objet la vérification de la possible association entre la pioglitazone et la survenue d'un cancer de la vessie, dont il a été question plus haut. Dans un délai de moins de deux semaines, la commission a autorisé les traitements de données visant à rechercher les effets indésirables cardiovasculaires de la rosiglitazone. Elle n'a pas mis plus de temps pour autoriser la vérification de la possible association entre une exposition à l'insuline Lantus et la survenue de cancers. Cette célérité, quand on sait que le délai légal est de deux mois, renouvelables une fois, montre que la commission est parfaitement sensibilisée aux impératifs d'urgence sanitaire et bien préparée à y répondre.

Votre rapporteur abordera pour finir les perspectives d'évolution de ces règles en matière de traitement de données personnelles. Tout d'abord, il faut signaler que la commission travaille actuellement avec la caisse nationale d'assurance maladie en vue de constituer une autorisation unique permettant de réaliser des études post-autorisation de mise sur le marché sur des données archivées sans solliciter préalablement son avis.

Par ailleurs, la commission a attiré l'attention de la mission sur le fait que les conditions de conservation des données du système d'information n'étaient pas actuellement optimales pour que celui-ci puisse servir utilement à la réalisation de recherches en matière de pharmacoépidémiologie ou de pharmacovigilance. En effet, la durée de conservation est relativement courte (deux ans, outre l'année en cours). Quant à l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), dont les données sont conservées vingt ans, il permet difficilement d'analyser les risques sur un médicament puisque l'échantillon au 1/97<sup>ème</sup> est trop faible. Pour remédier à ces insuffisances, la durée de conservation des données pourrait être étendue à trois ans, outre l'année en cours.

Pour faciliter la réalisation d'études, il est également envisagé de créer une charte entre l'assurance maladie obligatoire et les assurances maladie complémentaires pour le partage et la mise en commun des données de remboursement agrégées ou individuelles (rendues anonymes), issues de leurs systèmes d'information. Il est également projeté de donner à l'Institut national de veille sanitaire accès à l'ensemble des données, à l'exclusion de celles permettant l'identification des individus.

Votre rapporteur tient aussi à souligner qu'il existe actuellement une certaine pression des laboratoires et de divers organismes à but lucratif en vue de pouvoir accéder aux données du système d'information. Entendu par la mission, M. Frédéric van Rookeghem, directeur général de la Caisse nationale de

l'assurance maladie des travailleurs salariés <sup>(1)</sup>, a invité à préciser rapidement les règles déontologiques concernant l'accès à ces bases de données et a mis en garde contre leur utilisation au profit d'intérêts financiers visant pourtant à l'accroissement de la consommation des produits. Il convient donc d'être prudent.

En conclusion, votre rapporteur rappellera que la Commission nationale de l'informatique et des libertés a déclaré avoir été alertée par les chercheurs et les autorités sanitaires sur les difficultés juridiques et techniques qu'ils rencontrent pour mener à bien certaines recherches médicales et études de santé publique, faute de pouvoir utiliser le numéro de sécurité sociale ou NIR <sup>(2)</sup>. La commission a donc demandé aux pouvoirs publics de prendre les mesures réglementaires nécessaires pour définir une politique d'accès au numéro de sécurité sociale à des fins de recherche et d'étude de santé publique. Un besoin similaire existe pour les recherches en pharmacovigilance. Un décret-cadre, pris après avis de la commission, pourrait autoriser les chercheurs et les autorités sanitaires à utiliser le numéro de sécurité sociale de manière encadrée, éventuellement *via* un tiers de confiance. Il constituerait aux yeux de la mission un indéniable progrès.

---

(1) Audition du 24 mars 2011.

(2) Numéro d'inscription au répertoire des personnes physiques.



## **IV.- REDONNER CONFIANCE AUX ACTEURS DU SYSTÈME DE SANTÉ**

Il n'y a pas de système de santé efficace sans confiance réciproque des médecins, des visiteurs médicaux, des patients et des journalistes de la presse médicale. Cette confiance ne se décrète pas. Elle pourrait s'établir demain plus durablement sur la base d'une formation et d'une information enrichies des professionnels de santé, d'une information juste du public et d'une garantie solide des droits des victimes d'accidents médicamenteux.

### **A. AMÉLIORER LA FORMATION ET L'INFORMATION DES MÉDECINS**

La formation et l'information du corps médical constituent deux enjeux majeurs pour améliorer la sécurité du médicament dans notre pays. Elles doivent évoluer dans leur contenu comme dans les rapports qu'elles peuvent entretenir avec l'industrie.

#### **1. Faire évoluer la formation des médecins**

C'est non seulement la formation initiale et continue, mais toute notre culture médicale, qui doit acquérir un regard plus tourné vers la pharmacologie et plus critique, au bon sens du terme, sur le médicament.

##### ***a) Donner plus de place à la pharmacologie dans la formation universitaire***

L'affaire du Mediator a démontré que la pharmacologie n'était pas une discipline à laquelle les médecins accordaient suffisamment d'attention. L'Inspection générale des affaires sociales, de même que de nombreux pharmacologues, ont affirmé que l'étude pharmacologique du produit aurait dû suffire à l'écarter. Lors de son audition <sup>(1)</sup>, le professeur Jean-Pierre Kantelip, chef du service de pharmacologie clinique et de toxicologie à l'Hôpital Jean Minjoz de Besançon et responsable du centre régional de pharmacovigilance, rappelait que, dans les ouvrages de référence de pharmacologie, la norfenfluramine (métabolite principal du benfluorex) était classée parmi les amphétamines. Si ce point est certes totalement contesté par les Laboratoires Servier, on ne peut que noter leur isolement à soutenir cette position. Leur assureur Axa a émis des réserves de garantie au début de l'année 2011 dans la mesure où le champ d'application des contrats n'inclut plus depuis 1997 les anorexigènes, comme l'a expliqué à la mission M. Philippe Rocard, directeur général d'Axa Corporate Solutions <sup>(2)</sup>. Quoi qu'il en soit, on ne peut nier que le raisonnement pharmacologique aurait dû contribuer, au moins à titre d'élément de réflexion parmi d'autres, à déceler les risques inhérents au Mediator.

---

(1) Audition du 28 avril 2011.

(2) Audition du 12 mai 2011.

La qualité de la formation médicale initiale en France, pour ce qui est de l'apprentissage clinique, n'est pas contestée. Mais elle ne laisse pas suffisamment de place aux questions thérapeutiques et à la pharmacologie. En comparaison de la plupart des pays développés, l'enseignement de celle-ci en France est très insuffisant au cours des études médicales et presque inexistant dans le cadre de la formation médicale continue.

En 2006, un rapport établi au Sénat sur les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments <sup>(1)</sup> indiquait que :

*« L'enseignement de la pharmacologie a subi, en effet, une diminution continue du nombre d'heures qui y sont consacrées dans la scolarité des étudiants en médecine : plus de cent cinquante dans les années 1940, moins de cent trente heures vingt ans plus tard, environ quatre-vingts heures aujourd'hui, soit le temps d'apprentissage le plus court d'Europe.*

*« En outre, cet enseignement est dispensé trop tôt dans le cursus universitaire, à un moment où les étudiants n'ont pas encore été en contact avec des patients, ce qui le rend très théorique.*

*« Par ailleurs, il passe sous silence des catégories entières de médicaments, (...) et seules trois heures de formation sont consacrées aux antibiotiques. Les futurs praticiens ne sont pas non plus informés de l'inefficacité de certains produits, dont la France détient le record de prescriptions : les vasodilatateurs, les immunostimulants, les fluidifiants bronchiques, les levures intestinales, les veinotoniques ou encore les antiarthrosiques. »*

Depuis la publication de ce rapport, la situation s'est encore dégradée, comme l'ont expliqué à la mission les professeurs Marc Bardou et Mathieu Molimard, président et vice-président du Collège national de pharmacologie médicale <sup>(2)</sup>. L'enseignement a été déplacé pour une large part en première année et deuxième année des études médicales où il a bien davantage un rôle d'initiation à la connaissance du médicament que d'enseignement de la pharmacologie. On ne le trouve quasiment plus dans le deuxième cycle des études de santé. Les modules d'usage rationnel du médicament, les modules transversaux sur le médicament, le séminaire iatrogénie constituent des options ou même ont disparu des facultés. L'enseignement de la pharmacologie est souvent rattaché à d'autres modules. Les professeurs Marc Bardou et Mathieu Molimard ont ainsi indiqué à la mission qu'il n'y avait plus, à la faculté de Bordeaux, de cours de pharmacologie sur les antibiotiques, tandis qu'à Dijon les enseignements spécifiques sur les anticoagulants, les anti-inflammatoires ou les corticoïdes ont disparu alors qu'il s'agit des classes qui sont à l'origine du plus grand nombre d'effets indésirables <sup>(3)</sup>.

---

(1) Rapport d'information du Sénat n° 382 du 8 juin 2006 fait au nom de la commission des affaires sociales sur les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments (p. 39-40).

(2) Audition du 10 mars 2011.

(3) Si l'on met à part le cas particulier des anticancéreux.

Il est nécessaire, sans remettre en cause fondamentalement l'autonomie des facultés de médecine dans l'organisation de leur enseignement, de revoir les études médicales. Il incombera à la Direction générale de l'offre de soins (DGOS)<sup>(1)</sup>, responsable directement de la formation initiale des médecins, de déterminer, en relation avec le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, les moyens de renforcer l'enseignement de la pharmacologie. S'il est nécessaire d'intégrer cet enseignement aux spécialités, l'apprentissage de la pharmacologie reste avant tout nécessaire pour les médecins généralistes car ce sont eux qui sont les premiers prescripteurs de médicaments. Il permettra, entre autres applications concrètes, de développer la prescription en dénomination commune internationale (DCI).

Ce renforcement de l'enseignement de la pharmacologie devra s'accompagner d'un développement des cours sur l'économie de la santé, le coût des thérapeutiques et les moyens de financement de la solidarité nationale. La santé publique, et accessoirement les finances sociales, ont tout à gagner d'une sensibilisation des futurs médecins aux enjeux médico-économiques du système de santé.

#### ***b) Rénover la formation médicale continue***

S'agissant de la formation médicale continue, la mission tient à indiquer deux pistes de réforme. Tout d'abord, dans son contenu, il est important qu'elle laisse une plus large place à la pharmacologie et à la pharmacovigilance. En deuxième lieu, il est important d'accroître son indépendance par rapport à l'industrie pharmaceutique. Celle-ci y joue aujourd'hui un très grand rôle par carence des autres moyens académiques. Entendu par la mission notamment sur ce sujet, le professeur Michel Komajda, chef de pôle à l'Institut de cardiologie du groupe hospitalier de La Pitié-Salpêtrière et président de la Société européenne de cardiologie<sup>(2)</sup>, a effectivement souligné que, pour l'instant, les moyens étaient largement insuffisants pour mettre en place une formation médicale continue sans le soutien financier de l'industrie. Cependant, une réflexion de fond est à mener sur la manière dont les laboratoires pourraient contribuer d'une manière différente à l'organisation d'une formation continue indépendante, par exemple par la mise en place d'un fonds, alimenté par l'industrie pharmaceutique et finançant une formation délivrée par un tiers. Le professeur Michel Komajda cite à ce sujet, comme possible source d'inspiration, le système anglo-saxon des « *unrestricted grants* », c'est-à-dire de dons privés à une fondation sans que le donateur ne puisse exiger la moindre contrepartie ou influencer sur le contenu de la formation.

---

(1) Par le biais du bureau de la démographie et des formations initiales, au sein de la sous-direction des ressources humaines du système de santé.

(2) Audition du 10 mars 2011.

À ce sujet, il convient de rappeler que l'article 59<sup>(1)</sup> de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires a introduit dans le code de la santé publique la notion de développement professionnel continu des professionnels de santé. Le développement professionnel continu vise à rassembler dans un concept commun les notions de formation professionnelle continue et d'évaluation des pratiques professionnelles. La mise en œuvre de cet article nécessite un certain nombre de décrets d'application, ayant notamment pour objet de préciser le contenu de l'obligation de développement professionnel continu pour les grandes catégories de professionnels de santé (médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens et professionnels paramédicaux), son organisation, son financement et son contrôle. Comme l'on sait, l'adoption de ces décrets est en suspens depuis de nombreux mois. La mission tient à souligner que la réforme du système de santé ne pourra pas faire l'économie d'un éclaircissement sur ce point.

## **2. Assurer au corps médical le bénéfice d'une information juste et équilibrée**

L'information des médecins en matière de prescription passe par différents outils et canaux. Parmi les outils, on peut citer, outre l'information en ligne à destination des professionnels de santé qui doit être encouragée, les logiciels d'aide à la prescription, qu'il convient de développer. Leur utilité est bien sûr liée à la mention des dénominations communes internationales (DCI) ainsi qu'aux informations contenues en matière de service médical rendu, d'amélioration du service médical rendu ou encore d'évaluations médico-économiques. L'information du corps médical passe également par deux canaux essentiels : la visite médicale et la presse spécialisée. La première est appelée à revoir son mode de fonctionnement tandis que la seconde se doit de faire une plus large place à l'information sur les effets secondaires des médicaments.

### ***a) Mieux encadrer la visite médicale***

La visite médicale représente à l'évidence un enjeu important pour les laboratoires. D'après un rapport de l'Inspection générale des affaires sociales publié en 2007<sup>(2)</sup>, « *les dépenses promotionnelles de l'industrie pharmaceutique en France sont estimées, par le LEEM, à une moyenne de 12 % du chiffre d'affaires France entre 1999 et 2004 : 12,3 % en 2003 et 12,2 % en 2004, soit 2,8 milliards d'euros sur un chiffre d'affaires de 22,8 milliards en 2004* ».

---

(1) L'article 59 précise notamment que « le développement professionnel continu a pour objectif l'évaluation des pratiques professionnelles, le perfectionnement des connaissances, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que la prise en compte des priorités de santé publique et de la maîtrise médicalisée des soins ».

(2) *Inspection générale des affaires sociales, rapport n° RM 2007-136P sur l'information des médecins généralistes sur le médicament, présenté par MM. Pierre-Louis Bras et Pierre Ricordeau et Mmes Bernadette Roussille et Valérie Saintoyant, septembre 2007, p. 8.*

Toutefois, les tendances les plus récentes montrent un certain déclin de la profession de visiteur médical. Ce secteur a connu plusieurs plans de réduction d'effectifs en France au cours des derniers mois, dans des laboratoires tels que Roche, GlaxoSmithKline, Pfizer ou encore Sanofi-Aventis. D'après le syndicat des entreprises du médicament (Leem), le nombre des visiteurs médicaux, qui se montait à près de vingt-quatre mille en 2003 et 2004, ne dépassait pas dix-sept mille à la fin de l'année 2010 (à comparer aux cent mille salariés environ de l'industrie pharmaceutique) et devrait approcher douze mille en 2015.

Cette diminution s'explique par l'évolution de la médecine elle-même. La visite s'est développée pour accompagner la commercialisation de produits destinés à la médecine générale. Selon M. Frédéric Soubeyrand, président de la commission sociale du Leem, « *l'augmentation de la part des génériques* » et le recentrage « *sur le marché hospitalier et les médecins spécialistes* » rendent moins nécessaire le travail des visiteurs médicaux.

Bien entendu, la profession souffre aussi du soupçon porté, en raison sa dépendance à l'égard de ses employeurs, sur le caractère scientifique du discours qu'elle tient auprès des médecins. Ainsi, en 2008 encore, la documentation remise aux visiteurs médicaux des Laboratoires Servier ne faisait pas mention des risques cardio-vasculaires du Mediator.

La question se pose donc de savoir si les exigences de la sécurité sanitaire n'imposent pas de mettre fin, purement et simplement, à la visite médicale<sup>(1)</sup>. Tel n'est pas l'avis de la mission.

En effet, la visite médicale ne représente plus aujourd'hui qu'un canal d'information parmi d'autres. Les prescripteurs ont de multiples autres sources d'informations, qui vont d'internet à la presse médicale généraliste et aux revues dites « indépendantes », en passant par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé qui a mis en place depuis un an une cellule de communication d'une dizaine de membres en direction des généralistes. Par ailleurs, la visite médicale a été réglémentée et est désormais assujettie à une charte d'éthique.

Dans ces conditions, et dès lors qu'elle est ainsi encadrée et contrebalancée par d'autres moyens d'information, il n'a pas paru judicieux à la mission de supprimer la visite médicale. Celle-ci conserve son intérêt pour éclairer les praticiens sur les nouveaux médicaments, dont certains apportent de réels progrès en termes d'efficacité thérapeutique ou de tolérance, par exemple.

Cela étant dit, il existe des pistes de réforme pour mieux encadrer la visite médicale. Si l'on veut que le visiteur médical recueille auprès des médecins le plus d'informations possible concernant les effets indésirables, comme c'est son rôle, il faut qu'il soit mieux formé sur le plan scientifique. Par ailleurs, comme le suggère Mme Marie-Noëlle Nayel, présidente de l'association Qualité et information

---

(1) Telle est notamment l'opinion de M. Martin Hirsch, exprimée en particulier lors de son audition du 7 avril 2011.

médicale (AQIM)<sup>(1)</sup>, on pourrait « *modifier le mode de rémunération du délégué médical, en faisant intervenir des indicateurs de qualité dans sa part variable. Le visiteur aurait alors tout intérêt à ce que son discours gagne en qualité et non plus seulement en efficacité commerciale. Il deviendrait aussi plus crédible aux yeux des médecins.* »

### ***b) Favoriser le pluralisme et la diversité de la presse médicale***

Il convient de garder présent à l'esprit tout d'abord qu'il existe une information strictement indépendante sur le médicament. Celle-ci émane de revues comme, par exemple, « *Pratiques* » (dont la mission a auditionné l'une des rédactrices, le docteur Yveline Frilay<sup>(2)</sup>) ou « *Prescrire* » (dont la mission a auditionné le directeur de la rédaction, le docteur Bruno Toussaint<sup>(3)</sup>). Il est bon de rappeler au passage que cette dernière a été financée à l'origine<sup>(4)</sup> par une subvention de l'État. On trouve aussi cette information critique, ce qui est moins connu, dans les « *Bulletins d'Information de Pharmacologie* » des centres régionaux de pharmacovigilance. Le débat nourri par cette presse est essentiel ; il a joué un rôle majeur dans l'éclatement de l'affaire du Mediator. Il est donc indispensable que ces publications indépendantes, et d'autres, puissent se développer, avec le soutien des pouvoirs publics. Ce soutien peut prendre différentes formes, ne serait-ce que la simple prise en compte par les instances de pharmacovigilance des alertes lancées par cette presse. Cette presse a d'autant plus besoin de soutien qu'elle est parfois attaquée en justice par certains laboratoires. Devant la mission, le docteur Alain Braillon<sup>(2)</sup> a rappelé que la revue « *Prescrire* » avait ainsi été assignée en justice par les Laboratoires Astellas Pharma<sup>(5)</sup>.

Plus délicate est la question de l'information véhiculée par la presse médicale généraliste. Celle-ci a été critiquée en particulier pour ce qui est apparu à certains comme une réticence à s'exprimer sur le sujet du Mediator. Elle est souvent jugée trop complaisante envers les laboratoires, qui assurent en grande partie son financement par le biais de la publicité.

Ce sujet ne doit pas être abordé de façon caricaturale. La presse médicale, tout en obéissant au même modèle économique que les autres presses, comme l'a rappelé M. Alain Trébucq<sup>(3)</sup>, président du syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé, présente cependant la particularité d'être encadrée par le code de la santé publique et d'être soumise au contrôle de la publicité exercé a

---

(1) Entretien accordé à *Impact Médecine*, n° 361, 5 mai 2011.

(2) Audition du 24 février 2011.

(3) Audition du 24 mars 2011.

(4) De même que la « Lettre médicale d'information ».

(5) Dans son jugement du 2 mars 2011, le tribunal de grande instance de Paris déboute la firme Astellas Pharma de ses demandes au motif notamment qu'« en exprimant son avis sur les mérites comparés du Protopic (...) sans dénaturer des faits mais en appelant l'attention des prescripteurs sur les effets indésirables d'un tel traitement et les cas rapportés de cancer qui pouvaient y être associés, la revue *Prescrire* n'a pas excédé le but légitime qu'elle s'assignait, ni l'attente de ses abonnés de disposer (...) d'une analyse critique documentée ».

*posteriori* par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, prévu aux articles L. 5122-1 à L. 5122-16 du code de la santé publique.

L'article L. 5122-2, en particulier, dispose :

*« La publicité définie à l'article L. 5122-1 ne doit pas être trompeuse ni porter atteinte à la protection de la santé publique. Elle doit présenter le médicament ou produit de façon objective et favoriser son bon usage.*

*Elle doit respecter les dispositions de l'autorisation de mise sur le marché. »*

Le premier alinéa de l'article L. 5122-6 ajoute :

*« La publicité auprès du public pour un médicament n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'aucune de ses différentes présentations ne soit remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie et que l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement ne comporte pas d'interdiction ou de restrictions en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique, notamment lorsque le médicament n'est pas adapté à une utilisation sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, l'initiation ou la surveillance du traitement. »*

Lors de son audition <sup>(1)</sup>, M. Philippe Duneton, directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de mars 1999 à février 2004, a rappelé que, faisant usage de ses pouvoirs de contrôle de la publicité médicale, l'agence avait interdit en 2002 une publicité des Laboratoires Servier contenant des allégations inexactes concernant l'efficacité du Mediator <sup>(2)</sup>.

En deuxième lieu, le poids de la publicité dans le financement de cette presse a eu tendance à décroître au cours des dernières années. S'agissant par exemple du *Quotidien du médecin*, la part de la publicité dans les recettes a diminué depuis environ cinq ans. Si l'on en croit son directeur de publication, le docteur Gérard Kouchner <sup>(3)</sup>, la publicité représente 43 % du chiffre d'affaires de ce quotidien, à égalité avec les abonnements. Le *Quotidien du médecin* accueille en moyenne quatre pages de publicité par exemplaire. Dès lors qu'elle ne constitue plus la principale source de financement, le fait que la publicité continue de jouer un rôle dans le modèle économique de la presse médicale n'est pas nécessairement choquant.

---

(1) Audition du 19 mai 2011.

(2) Décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du 28 novembre 2002 interdisant des publicités pour des médicaments mentionnés à l'article L. 5122-1, premier alinéa, du code de la santé publique, destinées aux personnes habilitées à prescrire ou à délivrer ces médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art.

(3) Audition du 24 mars 2011.

On ajoutera à cela que les pratiques de la presse médicale se sont améliorées dans une période récente. Une charte de comportement et d'éthique a été élaborée. Le *Quotidien du médecin*, pour ne citer que lui, publie désormais les conflits d'intérêts, soit dans ses colonnes, soit sur son site internet. Quand une firme souhaite intervenir, sa rédaction est publiée ès qualités. Les dirigeants de la presse médicale ont tous déclaré à la mission que la pratique du « rédactionnel », c'est-à-dire la rédaction d'articles directement par les Laboratoires, était exclue. Si certains reconnaissent que des pressions ont pu être exercées par certaines firmes, ils affirment cependant y avoir toujours résisté.

Des différentes auditions menées, il ressort que, globalement, la presse médicale traite correctement de sujets tels que les pathologies ou les découvertes récentes, qu'elle rend compte des colloques et congrès nationaux et internationaux, et assure ici un indispensable rôle d'information comme de formation des médecins, mais qu'elle n'aborde pas suffisamment la question des effets indésirables des médicaments. Il ne s'agit pas d'adopter une présentation unilatérale d'un produit, mais à tout le moins de faire écho, avec une grande rigueur méthodologique, aux différents avis portés sur un médicament, et de porter à la connaissance des médecins les principaux effets secondaires rapportés. Sur ce sujet, il n'est pas niable que des progrès puissent encore être réalisés par la presse médicale.

Pour remédier à cette lacune, la mission propose de permettre aux autorités de santé, quand elles le souhaitent, de diffuser des messages dans la presse médicale généraliste. Celle-ci le fait déjà dans une certaine mesure, comme l'ont rappelé M. Bruno Thomasset<sup>(1)</sup> et le docteur Claudine du Fontenioux, respectivement président et directrice générale du groupe *Impact médecine*<sup>(1)</sup>. Mais il s'agirait ici d'aller plus loin en formalisant, d'une manière ou d'une autre, le fait de réserver un encart aux informations officielles émanant notamment de l'agence et de la Haute Autorité de santé. Cela signifierait peut-être une perte d'espace dans les publications concernées, mais celles-ci gagneraient en crédibilité.

## **B. APRÈS LA CRISE DE CONFIANCE, RESTAURER LE CRÉDIT DU SYSTÈME DE SANTÉ AUPRÈS DE NOS CONCITOYENS**

L'affaire du Mediator a créé un choc dans l'opinion publique, qui s'est traduit par une crise de confiance envers le médicament, les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique. Cette défiance, qui s'est manifestée par un certain nombre d'arrêts intempestifs de traitement, présente des dangers en termes de santé publique. Le médicament, dont tout le monde reconnaît le rôle majeur dans l'amélioration de la santé globale de la population, reste indispensable. M. Christian Lajoux, président du syndicat des entreprises du médicament (Leem)<sup>(2)</sup>, a rappelé les progrès sans précédent apportés par le médicament au

---

(1) Audition du 24 mars 2011.

(2) Audition du 3 mars 2011.

cours des quarante dernières années, par exemple dans le domaine de la lutte contre le cancer ou pour soigner les maladies orphelines. M. Maxime Journiac, représentant de l'association « *European Aids Treatment Group* » (EATG) <sup>(1)</sup>, a pour sa part souligné que les personnes séropositives avaient bénéficié de traitements très innovants, dotés généralement d'effets indésirables, mais qui n'en avaient pas moins changé la vie de ces malades. Pour surmonter la crise du Mediator et réconcilier les Français avec leur système de santé, il importe, aux yeux de la mission, de mieux les informer et de garantir efficacement leurs droits en cas de dommage.

## **1. Éclairer le public sur les enjeux de santé**

Notre système de santé ne saurait faire l'économie, alors que la population française reste marquée par le choc du Mediator, succédant à d'autres drames sanitaires, d'un effort réel de pédagogie auprès des patients dans le but d'établir un rapport avec le médicament qui soit juste, c'est-à-dire ni crédule ou irréfléchi, ni irrationnellement défiant.

### ***a) Mieux communiquer sur les médicaments placés sous surveillance***

La directive communautaire du 15 décembre 2010 relative à la pharmacovigilance prévoit la publication d'ici 2012 sur le site internet de l'Agence européenne du médicament et sur celui des agences nationales de la liste des médicaments sous surveillance. C'est donc de manière anticipée que l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a publié au printemps 2011 sa liste des 77 médicaments faisant l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance.

Les conditions dans lesquelles cette publication a été réalisée ont été déplorées par de nombreux acteurs du secteur de la santé. Elle a en effet créé un sentiment de panique chez certains patients et des comportements assez erratiques d'arrêt ou de substitution de traitement.

La mission donne acte à l'agence de son souci de transparence et du désir louable de prévenir des fuites ou des classements dans la presse qui seraient dépourvus de caractère scientifique. Il faudra songer toutefois, pour l'avenir, à accompagner ce type de liste d'un effort pédagogique soutenu en direction des patients. Il apparaît également nécessaire d'assurer une communication spécifique, soit de façon concomitante soit en amont, à l'endroit des médecins et pharmaciens afin que ceux-ci soient à même de répondre aux interrogations de la population. On ne saurait enfin, à l'évidence, se passer d'une actualisation très soignée de cette liste.

---

(1) Audition du 31 mars 2011.

### ***b) Informer les patients sur le bon usage du médicament***

Au-delà des médicaments particulièrement surveillés, le souhait d'une amélioration de l'information plus générale du patient est largement partagé. Ce souhait est formulé tout particulièrement par les associations de patients et de victimes. Les notices sont en effet jugées par elles peu lisibles. M. Christian Saout, président du Collectif interassociatif sur la santé (CISS)<sup>(1)</sup>, a indiqué, à titre d'exemple, qu'aux Pays-Bas, les pharmaciens remettent aux patients des documents distincts des notices et qui contiennent des informations validées et compréhensibles.

À l'heure actuelle, les informations sont encore excessivement éparpillées entre, pour l'essentiel, l'Agence européenne du médicament, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, l'Institut national de veille sanitaire et la Haute Autorité de santé (*via* les fiches de la commission de la transparence qui constituent des aides à la prescription pour les médecins). Il faut y ajouter l'assurance maladie et les bases privées telles que le célèbre dictionnaire Vidal.

Le besoin d'un lieu de référence pour le grand public en matière d'information sur le médicament se fait sentir. Concrètement, ce lieu de référence pourrait prendre la forme, par exemple, d'un grand portail en ligne sur le médicament, comme l'a suggéré notamment l'Ordre des pharmaciens. Mis en œuvre de manière coordonnée par les grandes agences de santé et par la caisse nationale d'assurance maladie, ce portail centraliserait et synthétiserait les informations scientifiquement validées sur les médicaments, les classes thérapeutiques et les stratégies thérapeutiques. L'accès à ce portail devrait bien entendu être gratuit et d'un usage aisé.

L'une des utilités de ce portail serait de contrebalancer la désinformation ou les rumeurs en matière de santé qui peuvent circuler sur internet (rumeurs qui sont susceptibles dans une certaine mesure de brouiller les remontées d'effets indésirables). Il contribuerait aussi à lutter contre ou d'amplifier exagérément le trafic en ligne de médicaments.

### ***c) Lutter contre la surconsommation médicamenteuse***

On sait que les Français font partie des plus grands consommateurs de médicaments au monde. 90 % des consultations s'y terminent par une ordonnance<sup>(2)</sup>. À titre d'exemple, les indicateurs de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) sur le panorama de la santé 2007 montrent que « *les dépenses de médicaments en France sont plus de 30 % supérieures à la moyenne des pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques* » sans être évidemment plus malades. La pharmacopée française compte aujourd'hui près de 2 000 molécules, sous

---

(1) Audition du 31 mars 2011.

(2) Rapport d'orientation de la Haute Autorité de santé relatif au développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses validée – avril 2011.

4 500 marques et présentations. Et le Mediator est emblématique d'un certain nombre de médicaments consommés à très large échelle alors même que leur bénéfice thérapeutique est très faible ou inexistant. On ne peut qu'être interpellé par le fait que pas moins de cinq millions de Français aient consommé du Mediator alors que la seule indication qui lui soit finalement restée (après 2007) est celle de simple « *adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale* », de même qu'on reste songeur devant la volonté des Laboratoires Servier de maintenir ce produit contre vents et marées alors même que, de leur propre aveu, il ne représentait, en 1989, que 1,75 % de leur chiffre d'affaires français et 2,43 % de leur chiffre d'affaires mondial, et que vingt ans plus tard, en 2009, il était tombé à 0,76 % du chiffre d'affaires français et à 0,92 % du chiffre d'affaires mondial <sup>(1)</sup>.

La surconsommation médicamenteuse ne se traduit pas par une espérance de vie accrue ou par une meilleure santé. Elle a en effet certains effets pervers, tels que le développement chez certaines bactéries de mécanismes de résistance aux antibiotiques, pour ne citer que ce seul exemple. Ainsi, ce sont les pays les plus grands consommateurs d'antibiotiques où l'on constate aussi les plus fortes résistances des bactéries : les staphylocoques dorés sont résistants à la méticilline <sup>(2)</sup> dans 57 % des cas en France, alors que la fréquence observée au Danemark n'est que de 1 % et en Allemagne de 9 %.

Pour lutter contre cette tendance à faire du médicament un bien de consommation, presque banalisé, il apparaît plus que jamais nécessaire d'assurer une éducation thérapeutique auprès du public, comme cela a été réalisé avec succès à propos des antibiotiques. Cette éducation ne saurait être laissée entre les mains des laboratoires. Elle pourrait commencer, comme cela a été suggéré à la mission, dès l'école. Quant au praticien, comme l'a souligné le docteur Alexandre Husson, président du syndicat national des jeunes médecins généralistes <sup>(3)</sup>, le médicament ne devrait pas être le seul outil à sa disposition ; il devrait aussi entrer dans ses attributions de promouvoir, par exemple, l'activité physique ou un changement de mode de vie de ses patients. C'est ce que préconise la Haute Autorité de santé dans son rapport intitulé « *Développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses validées* », daté d'avril 2011 et mis en ligne en juin 2011. Elle suggère ainsi d'inscrire sur l'ordonnance les prescriptions de pratiques non allopathiques (telles que la pratique du sport, le respect d'un régime alimentaire ou encore la rencontre régulière d'un psychologue) au même titre que les autres interventions de santé. En effet, selon la haute autorité, « *sortir d'une prise en charge essentiellement centrée sur le médicament et de l'influence symbolique qu'il exerce constitue un enjeu de santé publique* ».

---

(1) *Courrier du docteur Jacques Servier du 17 mai 2011 au président de la mission et à votre rapporteur.*

(2) *Antibiotique de la famille des pénicillines.*

(3) *Audition du 17 mars 2011.*

Par ailleurs, comme le professeur Philippe Even <sup>(1)</sup> l'a rappelé, un regard particulièrement vigilant doit être porté sur les médicaments dits « *préventifs* », que les laboratoires ont tendance à développer et dont le bénéfice éventuel doit être soigneusement pesé par l'agence, par les professionnels de santé et par les patients eux-mêmes.

On peut noter que, d'après les données de l'assurance maladie, les remboursements de médicaments n'ont progressé que de 0,9 % au premier trimestre 2011, ce qui constitue une hausse inhabituellement faible. Le caractère minime de cette progression, s'il traduisait non une défiance irraisonnée dans le médicament à la suite de l'affaire du Mediator, mais une plus grande sobriété dans le recours aux produits de santé, constituerait un signal encourageant pour l'avenir.

Au-delà de ce problème de la surconsommation médicamenteuse proprement dite, il est également impératif de renforcer, comme le professeur François Trivin, vice-président du Conseil national de l'ordre des pharmaciens <sup>(2)</sup>, y a invité la mission, la lutte contre les abus et les trafics de médicaments.

## **2. Garantir les droits des victimes**

Il a été rappelé en introduction que les modalités de dénombrement des décès imputables au benfluorex, telles qu'elles ont été exposées à la mission par Mme Catherine Hill <sup>(3)</sup> et par les docteurs Agnès Fournier <sup>(4)</sup> et Mahmoud Zureik <sup>(4)</sup>, soulevaient un certain nombre de difficultés que l'un des membres de la mission, M. Jean Bardet, s'est attaché à mettre en lumière. Il est vrai que, comme l'a souligné le professeur Gilbert Habib <sup>(5)</sup>, le diagnostic des valvulopathies liées aux anorexigènes est difficile. Le professeur Iradj Gandjbakhch, chef de service de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière <sup>(1)</sup>, a souligné que son service avait conservé les renseignements concernant l'anatomie pathologique des patients opérés. Il serait donc envisageable de reprendre leurs dossiers individuellement pour tenter de comptabiliser les valvulopathies médicamenteuses. Ceci représenterait toutefois un travail considérable que son service ne peut assurer mais qui, le cas échéant, pourrait être organisé ou pris en charge dans un autre cadre.

Cela étant dit, au-delà de ces désaccords sur le nombre de morts, il reste que personne ne conteste que le benfluorex soit une molécule potentiellement pathogène pour les valves et les réseaux pulmonaires et qu'il aurait dû être retiré bien plus tôt du marché, comme le professeur Jean Acar l'a reconnu tout le

---

(1) *Audition du 27 avril 2011.*

(2) *Audition du 10 mars 2011.*

(3) *Audition du 23 février 2011.*

(4) *Audition du 12 mai 2011.*

(5) *Audition du 17 février 2011.*

premier lors de son audition <sup>(1)</sup>. Devant les réticences des Laboratoires Servier à mettre en place un fonds d'indemnisation répondant aux vœux des associations de victimes, comme l'a rappelé M. Laurent Vallée, directeur des affaires civiles et du sceau, lors de son audition <sup>(2)</sup>, le Gouvernement a proposé au législateur, dans le cadre de la discussion du projet de loi de finances rectificative pour 2011, enregistré à la présidence de l'Assemblée nationale le 11 mai 2011 <sup>(3)</sup>, la création d'un système spécifique d'indemnisation des victimes du Mediator qui paraît satisfaisant à la mission. Cette mise en place doit aussi être l'occasion de réfléchir aux nouvelles réformes qui pourraient être engagées pour mieux garantir les droits des victimes d'accidents médicamenteux.

***a) S'inspirer du dispositif efficace mis en place à la suite du drame du Mediator***

La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, et le décret n°2002-886 du 3 mai 2002, ont instauré un mode alternatif de règlement des litiges. Ce dispositif de règlement amiable repose sur un réseau de commissions régionales de concertation et d'indemnisation (CRCI), supervisé par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM). Comme l'a précisé à la mission M. Nicolas Gombault <sup>(1)</sup>, directeur général du Sou Médial et qui siège à la commission régionale d'Ile-de-France, le système fonctionne de façon satisfaisante et nous est envié dans beaucoup de pays le monde. Il a incontestablement entraîné une baisse des contentieux judiciaires.

C'est à partir de ce système, mais en y apportant plusieurs modifications, que le Gouvernement a élaboré le dispositif qu'il propose à l'intention des victimes du Mediator. Ce dispositif a été salué par plusieurs associations de patients. Ainsi, le professeur Patrick Vexiau <sup>(2)</sup> a jugé qu'il répondait aux demandes de l'Association française des diabétiques dont il est le secrétaire général. En particulier, il permet, contrairement à la voie judiciaire, d'envisager une indemnisation rapide, sans pour autant interdire d'agir parallèlement devant la juridiction répressive. Il n'en sera fait qu'une présentation succincte dans la mesure où une analyse plus approfondie en est donnée par votre rapporteur dans le cadre de son rapport pour avis sur le projet de loi de finances rectificative pour 2011.

L'article 22 du projet de loi de finances rectificative prévoit la mise en place d'un dispositif d'indemnisation des dommages subis par les personnes qui ont été exposées au benfluorex. Ce dispositif serait géré directement par l'Office national d'indemnisation des accidents médicamenteux, et non par les commissions régionales de concertation et d'indemnisation (CRCI). Il est prévu qu'un collège d'experts, placé auprès de l'office, s'il constate l'existence d'un

---

(1) Audition du 12 mai 2011.

(2) Audition du 27 avril 2011.

(3) Projet de loi de finances rectificative pour 2011, n° 3406, déposé le 11 mai 2011.

déficit fonctionnel imputable au benfluorex, émette un avis sur les circonstances, les causes, la nature et l'étendue des dommages, ainsi que sur la responsabilité de l'exploitant du médicament. La personne considérée comme responsable par le collège d'experts disposerait de trois mois pour adresser à la victime une offre d'indemnisation. En cas de silence ou de refus d'indemnisation de la part de la personne responsable, ou en cas d'offre manifestement insuffisante, l'office serait substitué à la personne responsable. L'office adresserait alors à la victime une offre d'indemnisation. Le juge, saisi à la demande de l'office subrogé dans les droits de la victime, condamnerait, le cas échéant, la personne responsable à verser à l'office une somme au plus égale à 30 % de l'indemnité qu'il alloue.

Deux changements, en particulier, sont à noter par rapport au dispositif issu de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002. Tout d'abord, ce dernier ne concerne que les actes médicaux postérieurs au 4 septembre 2001. L'article 101 de la loi du 4 mars 2002 précise en effet que le dispositif s'applique aux « *accidents médicaux, affections iatrogènes et infections nosocomiales consécutifs à des activités de prévention, de diagnostic ou de soins réalisées au plus tôt six mois avant la publication de la présente loi* ». En l'espèce, le dispositif destiné aux victimes du Mediator serait ouvert aux victimes dont l'accident médical est antérieur au 5 septembre 2001.

En deuxième lieu, le dispositif de règlement des litiges par l'intermédiaire des commissions régionales de concertation et d'indemnisation ne bénéficie qu'aux victimes d'accidents médicaux pour lesquelles le seuil de gravité atteint un taux d'incapacité supérieur à 25 % dans la plupart des cas. Il n'en va pas ainsi pour les victimes du benfluorex, qui pourrait bénéficier du dispositif d'indemnisation indépendamment d'un seuil de gravité exprimé en termes d'incapacité temporaire.

Certaines personnes, comme M. Nicolas Gombault <sup>(1)</sup> ou le docteur Claude Leicher, président du syndicat de médecins généralistes MG France, se sont inquiétées de ce qui leur apparaissait comme une possibilité laissée par le système d'indemnisation envisagé de mettre en cause la responsabilité des médecins. Ils fondaient leurs craintes sur les termes, ambigus à leurs yeux, de l'article L. 1142-24-2 dont le projet de loi propose l'insertion dans le code de la santé publique : « *L'auteur de la demande apporte tous éléments d'information utiles, notamment sur toute personne, autre que le ou les exploitants du médicament, mentionnée à l'article L. 1142-2 à qui il souhaite rendre la procédure opposable. Il en va de même du ou des exploitants du médicament concernés, informés de la demande dès sa réception par l'office.* » Lors de son audition <sup>(2)</sup>, le ministre Xavier Bertrand a dissipé ces craintes en s'engageant de la façon la plus claire à ce que l'office ne se retourne en aucun cas contre les médecins.

---

(1) Audition du 12 mai 2011.

(2) Audition du 19 mai 2011.

Ce dispositif exceptionnel, particulièrement bien adapté aux spécificités de l'affaire du Mediator, et notamment à la longueur de la période pendant laquelle ce médicament a été consommé, pourrait, le cas échéant, servir de source d'inspiration pour l'indemnisation d'autres victimes d'accidents sanitaires. L'association Revahb, association de victimes du vaccin contre l'hépatite B, a ainsi signalé à la mission, par la voix de sa présidente Mme Nelly Ameaume et de Mme Régine Giannetti<sup>(1)</sup>, qu'un certain nombre de personnes qu'elles représentent, ayant souffert d'un accident médicamenteux antérieur à septembre 2001, ne sont pas prises en charge par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux. Il a aussi été parfois suggéré d'étendre le dispositif aux victimes de l'Isoméride, voire à celles du distilbène.

***b) Réfléchir aux nouvelles formes d'indemnisation des victimes des accidents médicamenteux***

L'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (ONIAM) et les commissions régionales de concertation et d'indemnisation (CRCI) ont fait la preuve de leur efficacité. Il semble toutefois que les montants accordés par ces instances soient en moyenne plus faibles que ceux octroyés par les tribunaux judiciaires. L'Office utilise un barème public d'indemnisation, contrairement aux tribunaux, si bien qu'on rencontre, pour ce qui est des montants accordés par ceux-ci, de fortes disparités non seulement géographiques, mais aussi entre le juge administratif (hôpital public) et le juge judiciaire (cliniques, praticiens privés).

En pratique, certaines victimes n'hésitent pas à saisir à la fois la commission régionale de concertation et d'indemnisation et la juridiction compétente ; dans de tels cas, l'objectif de baisse des contentieux n'est évidemment pas atteint.

Pour remédier à ces défauts, on pourrait envisager de revoir ou d'indexer sur le coût de la vie le barème de l'office. Mieux encore, un référentiel unique pour l'office, le juge administratif et le juge judiciaire, gage d'égalité pour les victimes, pourrait être mis en oeuvre. Ce barème couvrirait une réparation large des préjudices, en s'inspirant du préjudice majoritaire. Il ne s'agirait pas de remettre en cause le principe de l'individualisation de l'indemnisation des victimes, mais d'avoir des outils d'appréciation et d'évaluation communs, y compris en ce qui concerne la nomenclature des préjudices et les modalités d'expertise.

Par ailleurs, la mission attire l'attention des différents acteurs intéressés sur le fait que, dans les accidents médicamenteux, la causalité est souvent difficile à établir. Pour pallier cette difficulté, il serait utile de réfléchir, à plus long terme, sur les moyens de privilégier à l'avenir la notion d'implication plutôt que celle de causalité dans l'indemnisation des victimes des accidents médicamenteux. On

---

(1) Audition du 7 avril 2011.

pourrait ici s'inspirer de ce qui a été fait en matière d'accidents de la circulation et d'obligation d'assurance garantissant la solvabilité des personnes mises en cause. Cette proposition a été développée devant la mission par M. Karim Felissi, conseiller de la Fédération nationale des accidentés du travail et handicapés (FNATH) <sup>(1)</sup>.

De façon alternative ou complémentaire, on pourrait aussi réfléchir à la mise en place d'une présomption de causalité lorsqu'un risque grave est mentionné sur la notice d'un médicament et qu'il se réalise, comme l'a suggéré Mme Sophie Le Pallec, présidente d'Amalyste, association des malades des syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson <sup>(1)</sup>. Plusieurs associations de patients font valoir que, quand un laboratoire met un médicament sur le marché, il n'a pas prouvé individuellement son bénéfice : celui-ci est prouvé statistiquement, à partir d'études de cohorte. Cette présomption de bénéfice suffit à justifier sa prise en charge par la solidarité nationale par le biais du remboursement. De manière analogue, on pourrait concevoir qu'un produit pharmaceutique soit présumé responsable des risques graves indiqués dans la notice et qui se seraient concrétisés à la suite de son usage ; il faudrait même admettre que le coût du médicament inclut l'indemnisation de ce préjudice.

---

(1) *Audition du 31 mars 2011.*

## CONCLUSION

Nous savons que les progrès des médicaments, en particulier au cours du siècle dernier, ont entraîné une amélioration extraordinaire des conditions d'existence et de l'espérance de vie de la population. Mais nous n'ignorons pas non plus que les effets indésirables médicamenteux sont à l'origine de nombreuses hospitalisations et constituent la cinquième cause de mortalité hospitalière. C'est dire combien la sécurité du médicament est à la fois une problématique majeure de santé publique et un sujet qui ne supporte ni la caricature ni l'outrance.

L'affaire du Mediator a provoqué et suscite encore de nombreux commentaires. Comment notre système sanitaire, un des plus performants au monde, a-t-il pu laisser une telle situation se développer, sur une période aussi longue, sans réagir ? Comment de tels dysfonctionnements ont-ils pu perdurer et contribuer au malheur de tant de victimes ? On peut comprendre que ce drame ait, en quelques mois, profondément bouleversé les fondements de la politique du médicament et altéré la confiance de nos concitoyens. Il serait toutefois abusif de parler de faillite globale du système.

Des interrogations persistent concernant le débat pharmacologique sur la nature de la molécule, les occasions ratées d'écarter le benfluorex, en particulier durant la période de 1995 à 2000, le retrait non effectué par l'entreprise Servier elle-même après ceux effectués dans les pays voisins (Espagne, Italie, etc.) ou encore le silence opposé aux diverses alertes des centres régionaux de pharmacovigilance jusqu'à ce que celle du docteur Irène Frachon lève enfin le voile sur les dangers du produit. Ce sera à la justice de répondre, si possible, à ces questions.

L'autorisation de mise sur le marché du Mediator date de 1974. Né à une époque où les règles encadrant le médicament étaient encore rudimentaires, ce produit a traversé les années au cours desquelles le dispositif de sécurité sanitaire s'est progressivement mis en place. Quelque vingt années plus tard, on a vu en effet se succéder la création de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la naissance de la Haute Autorité de santé et celle du Comité économique des produits de santé.

D'autres lacunes et faiblesses n'ont certes pas épargné cette nouvelle architecture. Cependant l'affaire du Mediator a révélé au grand jour l'insuffisance, pour ne pas dire l'absence, de liens de coordination entre les différents acteurs. Ce n'est pourtant pas en cassant le thermomètre que l'on fait tomber la température... C'est à partir des principales institutions existantes que nous proposons de rénover en profondeur les modes de fonctionnement et que nous invitons à agir sur les maillons faibles. Nos différentes propositions explorent les voies.

Comme l'écrivait Flaubert, la critique engendre l'intelligence. Confrontés à la complexité de la sécurité sanitaire, nous avons avant tout besoin d'intelligence. Restaurer la confiance, tel est notre objectif. Ceci ne peut passer que par une clarification de la place et du rôle de chacun : industriels du médicament, prescripteurs, pouvoirs publics et patients.

## **LISTE DES 55 PROPOSITIONS DE LA MISSION**

### **I.- SUR LE CIRCUIT DU MÉDICAMENT**

1. Substituer au système actuel de financement de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) un financement direct sous forme de subvention annuelle par l'État, celui-ci percevant en lieu et place de l'agence les taxes et redevances des laboratoires ;
2. Prévoir l'audition systématique, par les commissions compétentes de l'Assemblée nationale et du Sénat, du directeur général pressenti de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), préalablement à sa nomination ;
3. Simplifier et alléger l'organigramme de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) ;
4. Augmenter le nombre et mieux valoriser la fonction des experts internes de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), tout en clarifiant leur rôle par rapport aux évaluateurs externes ;
5. Dans le but d'instituer une coopération entre l'autorisation de mise sur le marché et la pharmacovigilance, mettre en place, au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), une commission plénière, composée pour moitié d'experts issus de la commission d'autorisation de mise sur le marché et pour l'autre moitié de pharmacovigilants, chargée d'évaluer le rapport bénéfices/risques des médicaments ;
6. Confier à la Haute Autorité de santé (HAS), dans le cadre de la mission médico-économique qui lui incombe, les tâches actuellement dévolues à la commission de la transparence, celle-ci étant appelée à émettre seulement des propositions en matière de service médical rendu et d'amélioration du service médical rendu, et doter la Haute Autorité de santé de moyens juridiques suffisants pour assurer la motivation la plus rigoureuse possible à ses décisions ;
7. Fusionner l'Institut national de veille sanitaire (INVS) et l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), et confier à la nouvelle entité une mission générale de surveillance et de prévention de la mortalité et de la morbidité ;

8. Limiter le nombre de mandats successifs pouvant être exercés dans les fonctions de direction des principales autorités de santé ;
9. Assurer la mise à disposition du public notamment sur internet, par les conseils nationaux des ordres professionnels compétents, des informations relatives aux liens d'intérêt entre, d'une part, les entreprises et, d'autre part, les professions médicales, y compris les experts tant internes qu'externes, et prévoir des sanctions à l'appui des dispositions applicables ;
10. Mettre en place une cellule déontologique, chargée de réaliser des audits concernant les principales autorités de santé et de proposer les évolutions nécessaires en matière de déontologie et de règles d'éthique ;
11. Assurer la transparence totale, notamment par le biais d'une mise en ligne sur internet, des financements accordés par l'industrie pharmaceutique aux colloques, aux congrès et aux sociétés savantes, en confiant le cas échéant le contrôle du respect de cette obligation à la cellule déontologique, et prévoir des sanctions à l'appui des dispositions applicables ;
12. Mettre à la disposition du public les données des études cliniques sur lesquelles repose l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
13. Publier systématiquement les ordres du jour des réunions des principales commissions de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et de la Haute Autorité de santé (HAS), ainsi que leurs procès-verbaux intégraux, faisant apparaître les opinions minoritaires, et mettre en ligne les enregistrements audiovisuels de ces réunions ;
14. Organiser, à la manière d'une véritable « *task force* », une réunion régulière rassemblant le directeur général de la santé, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), le directeur général de l'Institut national de veille sanitaire (INVS), un représentant de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), un membre du cabinet du ministre de la santé et les présidents des commissions d'autorisation de mise sur le marché, de pharmacovigilance et de la transparence, ayant notamment pour objet de veiller aux échanges d'information sur la sécurité des médicaments et d'apprécier l'opportunité de saisir directement le ministre d'une question particulière ;
15. Utiliser l'outil du déremboursement pour garder une capacité d'influer sur la prescription et la consommation en France de produits titulaires d'une autorisation européenne de mise sur le marché ;
16. Ne pas rembourser un médicament, sauf avis contraire motivé du ministre, lorsqu'un avis de service médical rendu insuffisant (SMRI) est prononcé.

17. Privilégier l'admission au remboursement des médicaments qui apportent une forte amélioration du service médical rendu (ASMR) ;
18. Fonder l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) sur des essais cliniques contre comparateurs lorsqu'ils existent ;

## **II.- SUR LE SYSTÈME D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS**

19. Encourager l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) à être rapporteur plus fréquemment dans le cadre des procédures européennes ;
20. Militer pour une évolution de la réglementation européenne dans un sens plus protecteur pour le patient, notamment en prévoyant que les autorisations de mise sur le marché soient délivrées à partir de la comparaison du produit avec un médicament existant, dans tous les cas où cela est possible ;
21. Ne délivrer l'autorisation de mise sur le marché (AMM) qu'en cas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux traitements existants, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique ;
22. Veiller à ce que le dispositif de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ne soit pas détourné de son objet ;
23. Réévaluer régulièrement la balance bénéfices/risques de tous les médicaments, y compris ceux dotés d'une autorisation européenne de mise sur le marché, notamment lorsque les bénéfices se révèlent plus faibles que prévu ou à la suite de signaux de pharmacovigilance même modérés, en portant une attention particulière aux médicaments dits « *préventifs* » ;
24. Réexaminer progressivement la balance bénéfices/risques de toute la pharmacopée ;
25. Réévaluer systématiquement la balance bénéfices/risques d'un médicament dont le service médical rendu est jugé insuffisant, dans un esprit de coopération entre la commission de la transparence et la commission d'autorisation de mise sur le marché, et la réévaluer également lorsque la surveillance de sa prescription hors autorisation de mise sur le marché révèle des évolutions anormales ou inattendues ;
26. Dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfices/risques d'un médicament et en cas de doute sur sa nocivité, faire obligation au laboratoire de démontrer que ce rapport est toujours positif ;

27. Suspender l'autorisation de mise sur le marché en cas de non-respect des délais impartis aux laboratoires pour mener leurs études ;
28. Croiser plus systématiquement les données issues du remboursement par l'assurance maladie et les données d'autorisation de mise sur le marché (AMM) afin de mieux déceler la prescription hors indications thérapeutiques ;
29. En cas de prescription hors indications, faire obligation au praticien d'inscrire explicitement sur l'ordonnance la mention « *hors AMM* » pour « *hors autorisation de mise sur le marché* » ;
30. Encourager l'industrie à demander des extensions d'indications lorsqu'un médicament montre un réel bénéfice thérapeutique pour des pathologies auxquelles il n'était pas destiné de prime abord ;

### **III.- SUR LA PHARMACOVIGILANCE**

31. Augmenter les moyens, surtout en personnel médical, des centres régionaux de pharmacovigilance, tout en renforçant leur maillage régional par le recours notamment à des infirmiers formés à la pharmacovigilance, et leur donner les moyens de mener une recherche indépendante, par le biais en particulier de crédits accordés par un jury pour les projets scientifiques les plus intéressants ;
32. Mieux informer les centres régionaux de pharmacovigilance et les notificateurs des suites données à leurs déclarations ;
33. Faciliter la déclaration d'effet indésirable, notamment en mettant en place une fiche de pharmacovigilance simplifiée, accessible aisément sur internet et pouvant être remplie en quelques minutes ;
34. Encourager l'utilisation des nouveaux dispositifs européens de pharmacovigilance, et notamment de la base de données EudraVigilance ;
35. Dans le but de renforcer la pharmacovigilance, lancer davantage d'études de cohorte et développer les études pharmaco-épidémiologiques, à partir notamment des bases de données hospitalières et de celles issues de l'assurance maladie dans le respect des règles relatives au traitement des données personnelles ;
36. Mettre en place au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) une veille scientifique nationale et internationale reposant en particulier sur l'analyse des publications françaises et étrangères et sur l'attention portée aux décisions prises par les autorités sanitaires des autres pays ;

37. Faire obligation à tout laboratoire commercialisant un produit en France, lorsqu'il retire de sa propre initiative un médicament dans un pays, d'en informer les autorités sanitaires françaises ;
38. Porter la durée de conservation des données du Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) à trois ans, outre l'année en cours ;
39. Réglementer strictement l'accès aux bases de données hospitalières et à celles issues de l'assurance maladie de manière à éviter leur utilisation à des fins purement lucratives.
40. Définir une politique d'accès pour les chercheurs et les autorités sanitaires au numéro de sécurité sociale (NIR) en vue de la réalisation de recherches médicales ou en pharmacovigilance et d'études de santé publique ;

#### **IV.- SUR LA RESTAURATION DE LA CONFIANCE DES ACTEURS DU SYSTÈME DE SANTÉ**

41. Donner plus de place à la pharmacologie dans la formation universitaire et y inclure une sensibilisation à la pharmacovigilance ainsi que des cours sur l'économie de la santé et le coût des thérapeutiques ;
42. Rénover la formation médicale continue à la fois dans son contenu, en y faisant une plus large place à la pharmacologie et à la pharmacovigilance, et dans ses liens avec les laboratoires, en réfléchissant à la mise en place d'un fonds alimenté par l'industrie pharmaceutique et destiné à financer une formation délivrée par un tiers ;
43. Mieux former les visiteurs médicaux sur le plan scientifique et imposer la prise en compte d'indicateurs de qualité dans le calcul de leur rémunération variable et conforter le rôle des délégués de l'assurance maladie ;
44. Développer les logiciels d'aide à la prescription, mentionnant les dénominations communes internationales (DCI) et comportant des informations en matière de service médical rendu, d'amélioration du service médical rendu et d'évaluations médico-économiques ;
45. Permettre aux autorités de santé, quand elles le souhaitent, de diffuser des messages dans la presse médicale généraliste, grâce à des encarts qui leur seraient réservés ;
46. Mettre en place sur internet un grand portail consacré au médicament, d'un accès aisé et gratuit, coordonné par les autorités de santé et par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et centralisant les informations sur les médicaments, les classes thérapeutiques

- et les stratégies thérapeutiques ; y faire figurer une liste, pédagogique et actualisée régulièrement, des médicaments placés sous surveillance ;
47. Améliorer l'information en ligne à destination des professionnels de santé, notamment en ce qui concerne les médicaments sous surveillance ;
  48. Assurer une éducation thérapeutique auprès du public, comme cela a été réalisé avec succès à propos des antibiotiques ;
  49. Donner au praticien la possibilité d'inscrire sur l'ordonnance des prescriptions de pratiques non allopathiques, telles que la pratique du sport ou le respect d'un régime alimentaire ;
  50. Renforcer la lutte contre les abus et les trafics de médicaments ;
  51. Réfléchir à une révision de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dite loi Kouchner, qui a mis en place l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM), afin de mieux prendre en charge les victimes d'accidents médicamenteux antérieurs à septembre 2001 et n'entrant pas en conséquence dans le champ du texte actuel ;
  52. Envisager la mise en place d'un référentiel unique d'indemnisation pour l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM), le juge administratif et le juge judiciaire et l'octroi aux associations représentatives de patients de la possibilité de demander en justice réparation au nom de leurs mandants ;
  53. Privilégier à l'avenir la notion d'implication plutôt que celle de causalité dans l'indemnisation des victimes des accidents médicamenteux ;
  54. Mettre en place une présomption de causalité lorsqu'un risque grave est mentionné sur la notice d'un médicament et qu'il se réalise ;
  55. Confier à moyen terme à l'Inspection générale des affaires sociales une mission visant à évaluer les conséquences des réformes engagées ainsi que les progrès déjà accomplis par les autorités de santé, et en particulier par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

## TRAVAUX DE LA COMMISSION

*La commission des affaires sociales, se réunit le mercredi 22 juin 2011, sous la présidence de M. Pierre Méhaignerie, président, pour examiner le rapport d'information de M. Jean-Pierre Door, député.*

**M. Jean-Pierre Door, rapporteur.** Mes chers collègues, la mission d'information sur le Mediator et la pharmacovigilance que vous avez créée le 12 janvier dernier a donc achevé ses travaux, après plus de cinq mois de travail. Ce rapport est intitulé « *Mediator : comprendre pour réagir* ». Il a été adopté lors de la réunion de la mission du 15 juin dernier, à l'unanimité, moins une abstention.

Le rapport s'est efforcé d'éviter deux écueils.

Le premier aurait consisté à refaire l'analyse historique effectuée par l'Inspection générale des affaires sociales en janvier dernier. Plutôt que de risquer la redite, nous avons préféré faire référence aux faits qui ont marqué l'histoire du benfluorex, lorsqu'ils illustraient la nécessité de réformer le système de santé sur un point particulier. Mais nous avons annexé une chronologie relatant les trente-trois années de vie du Mediator, tant en France qu'à l'étranger, pour rassembler tous les éléments dans un document synthétique.

Le deuxième écueil aurait été de prendre parti dans les débats qui ne regardent qu'indirectement la réforme du système du médicament. Tout en rappelant les discussions contradictoires portant sur le nombre de victimes – sachant que toute victime est évidemment une victime de trop – ou celles relatives à la nature exacte de la molécule, la mission s'est donc gardée d'adopter une position tranchée sur ces points. De la même manière, il ne lui appartenait pas de se substituer à la justice pour déterminer l'étendue des responsabilités des Laboratoires Servier ou l'implication exacte de tel ou tel individu. La justice a été saisie et des experts scientifiques, particulièrement en toxicologie, ont été nommés.

Au total, on n'attendait de la mission ni un rapport *bis* de l'Inspection générale des affaires sociales ni une étude de chimie ni un réquisitoire. On pouvait en revanche exiger de sa part une juste compréhension des causes du drame du Mediator dans le but de définir ensemble les réformes indispensables. Ce rapport se veut donc un rapport, non de condamnation, mais de proposition.

Il n'invite en aucune manière, comme d'aucuns s'y sont essayés avec des formules à l'emporte-pièce, à un bouleversement du système issu des lois de 1993 et 1998, ayant créé l'Agence du médicament, puis l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Ce serait en effet une erreur que d'imputer au dispositif actuel l'ensemble des défaillances dont a profité le benfluorex, commercialisé en 1976, pour se maintenir sur le marché pendant trente-trois ans. Une analyse juste du drame du Mediator doit se garder de tout anachronisme. Il ne s'agit pas de passer par pertes et profits tous les progrès qui ont marqué la

décennie des années 90 lorsqu'on est passé du système exsangue de la Direction de la pharmacie et du médicament au système des agences. En 1998, le Mediator se trouvait déjà sur le marché, dans les pharmacies françaises, depuis vingt-deux ans !

Quelques ajustements institutionnels paraissent certes nécessaires. La mission propose de mettre en place, au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, une commission plénière, composée pour moitié d'experts issus de la commission d'autorisation de mise sur le marché et pour l'autre de la commission de pharmacovigilance, qui serait chargée d'évaluer la balance bénéfiques/risques des principaux médicaments.

Le rapport suggère de confier au collègue de la Haute Autorité de santé, dans le cadre de sa mission médico-économique, les tâches actuellement dévolues à la commission de la transparence en matière de service médical rendu ou d'amélioration du service médical rendu, la commission de la transparence étant appelée à émettre seulement des avis circonstanciés.

Surtout, le rapport souhaite montrer qu'il est impératif de changer les façons de travailler des autorités sanitaires, en y introduisant plus de transparence par le biais de déclarations bilatérales et détaillées, mais aussi plus de collégialité et plus de coordination. À ce sujet, la mission propose de mettre en place, à la manière anglo-saxonne ou américaine, une véritable « *task force* », une réunion régulière rassemblant le directeur général de la santé, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, celui de l'Institut national de veille sanitaire, un représentant des caisses d'assurance maladie, un membre du cabinet du ministre et les présidents des commissions d'autorisation de mise sur le marché, de pharmacovigilance et de la transparence. Cette réunion aurait pour objet de veiller aux échanges d'information sur la sécurité des médicaments et d'apprécier l'opportunité de saisir le ministre d'une question. Il n'est en effet pas normal que le politique soit tenu dans l'ignorance des sujets les plus sensibles concernant le médicament, et ne soit appelé que lorsque la crise a éclaté.

Il convient aussi de développer les moyens d'action des autorités de santé qui ne doivent pas hésiter, par exemple, à se servir de l'outil du remboursement pour influencer la prescription de certains produits surtout lorsqu'ils ont été autorisés par l'échelon européen. Le développement des moyens d'action passe aussi par un renforcement de la représentation française à cet échelon, donc à l'Agence européenne du médicament. Tout ceci fait l'objet de la première partie du rapport.

La deuxième partie traite de la mise sur le marché des médicaments, en trois points : la pré-autorisation de mise sur le marché, la post-autorisation de mise sur le marché et le hors-autorisation de mise sur le marché. Elle insiste sur la nécessité d'une réévaluation, réactive et régulière, de la balance bénéfiques/risques de l'ensemble de la pharmacopée.

Dans un troisième temps, le rapport aborde la pharmacovigilance. Il souligne la pertinence du dispositif des centres régionaux actuels, mais aussi la nécessité de développer de nouveaux outils tels que les études de cohorte ou les études épidémiologiques.

La quatrième partie enfin s'intéresse aux moyens de redonner confiance en notre système de santé. Le rapport souligne l'urgence de renforcer la formation des professionnels en matière de pharmacologie, de pharmacoépidémiologie et de pharmacovigilance, dans le cadre de leurs études mais également au cours de leur carrière. Il formule également un certain nombre de propositions en matière d'information du public et d'indemnisation des victimes d'accidents médicamenteux.

Comme vous le savez, deux contributions intéressantes au sujet du médicament viennent d'être rendues publiques : un rapport de l'Académie nationale de médecine et un second rapport de l'Inspection générale des affaires sociales ce matin même. Ces deux documents sont riches de propositions.

S'agissant plus particulièrement du rapport de l'Inspection générale des affaires sociales, j'en partage largement les conclusions, par exemple sur la prise en compte du critère de la valeur ajoutée thérapeutique dans la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ou encore sur la publicité conférée à toutes les données des essais cliniques. Cela fait partie aussi de nos recommandations.

En revanche, j'émettrai des réserves sur un nombre limité de points. Je ne suis pas convaincu par la suggestion de supprimer la visite médicale et de la remplacer par un organisme public d'information. Elle me semble conserver une utilité, à côté d'autres moyens d'information, dès lors qu'elle est strictement encadrée et accompagnée d'efforts en matière de formation. Je ne suis pas sûr, en outre, de la constitutionnalité d'une telle mesure de suppression dès l'instant où on touche à un domaine commercial où la concurrence n'est pas simplement française.

Je n'adhère pas non plus à la proposition d'implanter les centres régionaux de pharmacovigilance dans les agences régionales de santé. Les uns et les autres ne font pas le même métier. En revanche, on peut parfaitement imaginer de développer les échanges d'information entre les centres régionaux de pharmacovigilance et les cellules de veille sanitaire qui sont présentes dans les agences régionales de santé. Ceci rejoint ma préoccupation d'éviter tout cloisonnement des acteurs du système de santé.

Pour conclure, je tiens à souligner que le rapport de la mission a été le fruit d'un travail collectif.

Tout d'abord, les membres de la mission, tous groupes confondus, ont fait preuve d'une grande fidélité au cours des auditions, lesquelles – je le rappelle – sont consultables, en vidéo, sur le site de l'Assemblée nationale. En multipliant les questions souvent incisives, ils ont permis à nos invités de rappeler leurs

souvenirs, d'expliquer leurs décisions ou leur indécision et d'exprimer leur point de vue.

Ensuite, je n'ai pas hésité à faire miennes les propositions qui me semblaient justes, qu'elles viennent de nos invités, du ministre, de rapports précédents tels celui de Mme Catherine Lemorton au nom de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale (n° 848) ou encore de plusieurs membres de la mission sur le Mediator.

En ma qualité de rapporteur, j'ai aussi tenu à faire figurer dans le rapport plusieurs observations du président de la mission, M. Gérard Bapt. Pour ne citer qu'un exemple, j'ai ajouté, à sa demande, une suggestion concernant la mise en place de centres interrégionaux de pharmacovigilance.

Au cours de notre réunion du 15 juin, nous avons aussi décidé d'un commun accord d'opérer plusieurs ajouts. Nous avons complété la liste des propositions. Le besoin de conforter le rôle des délégués de l'assurance maladie a été mentionné, de même que la nécessité de prévoir des sanctions à l'appui des règles encadrant la publicité des liens d'intérêt. Nous avons aussi évoqué l'octroi aux associations représentatives de patients de la faculté de demander en justice réparation au nom de leurs mandants.

Enfin, naturellement, chaque groupe politique a pu rédiger une contribution ; celles qui ont été transmises figurent à la fin du rapport. Certaines bien entendu font part d'approches différentes, d'autres, comme celle que j'ai reçue du groupe SRC, paraissent à mon sens peu compréhensibles au regard du vote favorable au rapport qui a été émis lors de la dernière réunion de la mission.

Si, bien entendu, ce rapport ne prétend pas à l'exhaustivité totale, pas plus qu'il ne réclame une adhésion sans réserve, il a l'ambition d'apporter simplement une pierre utile à la rénovation du système de santé. Il me semble que nous devrions pouvoir nous retrouver sur l'essentiel des propositions de la mission et surtout sur le changement d'état d'esprit auquel il invite.

En conclusion, je souhaite remercier à nouveau les membres de la mission pour leur travail alors que les auditions pouvaient être particulièrement techniques.

**M. le président Pierre Méhaignerie.** Merci, monsieur le rapporteur, pour cette synthèse extrêmement claire.

**M. Gérard Bapt, président de la mission.** Je tiens tout d'abord à remercier moi aussi mes collègues pour leur travail d'écoute et leurs questions lors de nos auditions. Je souhaiterais prolonger les propos du rapporteur relatifs à la transparence de nos auditions pour regretter que nous n'ayons pas pu disposer de comptes rendus écrits. Il a été pénalisant de ne pouvoir disposer de comptes rendus écrits. Même si nous étions dans le cadre d'une mission d'information et non d'une commission d'enquête, il aurait été souhaitable de disposer de comptes

rendus en raison de l'importance majeure de ce drame sanitaire et de l'émotion suscitée.

Je souhaiterais rendre hommage au travail et au livre du docteur Irène Frachon. Sans elle, il est probable que nous n'aurions pas réalisé ce travail et que nous ne serions pas dans la nécessité de réformer par voie législative notre système de sécurité sanitaire.

Monsieur le rapporteur, vous avez trouvé la contribution du groupe SRC surprenante. Le rapport vous appartient, mais permettez-moi de le trouver un petit peu tiède et en retrait. Nous avons commencé nos travaux à partir du premier rapport de l'Inspection générale des affaires sociales qui pointait clairement la responsabilité des Laboratoires Servier. Le débat scientifique qu'il faudra avoir devant la justice a déjà été réglé, me semble-t-il, par les documents qui figurent dans le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales. Ensuite, nous avons écouté des experts qui ont tous affirmé qu'il était évident que la molécule du benfluorex appartenait à la famille des fenfluramines et des amphétamines.

Les propositions qui sont faites doivent maintenant être confrontées à celles du Sénat, aux conclusions des Assises du médicament et au rapport de Mme Catherine Lemorton, resté en grande partie lettre morte jusqu'à présent.

Je voudrais insister sur un point qui me tient à cœur : la possibilité d'aller enfin vers des actions de groupe à la française, diligentées par les associations représentatives. Les victimes confrontées à la puissance des firmes pharmaceutiques n'ont en effet souvent ni les moyens financiers ni la force physique ou psychique pour obtenir réparation.

Vous avez bien voulu mettre en exergue les délégués de l'assurance maladie qui délivrent une information scientifique sur les médicaments aux médecins prescripteurs. Il convient de les différencier des visiteurs médicaux qui se livrent à la promotion des produits.

Le rapport plaide pour un changement profond de culture. Permettez-moi d'exprimer cependant mes craintes. Malgré les changements intervenus à la direction de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la composition de sa commission d'autorisation de mise sur le marché est restée inchangée. La façon dont on a travaillé en plein conflit d'intérêt dans cette commission n'a donc pas été sanctionnée. Le fait que des experts aient pu travailler au sein de la commission alors que leurs épouses travaillaient dans les laboratoires concernés par les produits en cause n'a pas non plus été sanctionné.

Le Laboratoire Takeda, profitant du retrait d'un antibiotique dangereux, l'Avandia, du Laboratoire GSK, a instauré des primes d'intéressement à l'intention de ses visiteurs médicaux pour encourager la vente de l'Actos alors qu'il était en cours de réévaluation par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en raison des surrisques de cancer de la vessie liés à son utilisation : il reste donc beaucoup à faire en matière de changement de culture.

Quand on voit de la même façon que la directrice de la communication des Laboratoires Servier est membre du Conseil d'analyse de la société du Premier ministre, je me dis là aussi qu'il faudra que des changements importants interviennent.

Je suis sensible néanmoins, monsieur le rapporteur, à votre souhait de vouloir travailler sur l'élargissement des procédures d'indemnisation des victimes de l'aléa thérapeutique en général. Je regrette que les victimes de l'Isoméride et de la fenfluramine n'aient pas été traitées comme les victimes du Mediator. En cet instant, je pense à toutes ces associations qui se battent pour faire reconnaître la causalité d'une molécule dans leur affection.

Je souhaite que le travail législatif permette donc de passer d'une dimension d'imputation à celle d'implication.

**M. Jean Bardet.** Tout d'abord, je souhaiterais féliciter le rapporteur et le président pour le bon déroulement de cette mission. Cependant, nous avons entendu plus de non-dits que de dits, et j'ai posé de nombreuses questions qui malheureusement sont restées sans réponses. Je les mentionne dans ma contribution figurant en annexe du rapport.

J'aurais préféré qu'avant de proposer des transformations fondamentales du système de contrôle du médicament, on ait eu connaissance du nombre de morts, du nombre d'accidents imputables au Mediator, et que l'on ait dégagé les responsables de ce drame.

Les responsabilités sont en effet multiples. On peut citer celles des Laboratoires Servier, des médecins, des visiteurs médicaux. On jette l'opprobre sur ces derniers, comme le fait dans son nouveau rapport l'Inspection générale des affaires sociales. Il faudrait pourtant savoir ce que ces visiteurs médicaux disaient et pourquoi. Ces points n'ont pas été éclaircis par la mission.

Avant de changer un système qui a fait la preuve de son inefficacité, il faut se demander pourquoi ce système a été inefficace. Je pense que la responsabilité en incombe plus au laxisme des agences et à l'incohérence de leurs décisions qu'à l'organisation elle-même du système. À ces questions, il n'a pas été répondu.

On a beaucoup critiqué les experts. Pourtant, les experts compétents sont rares. Ce n'est pas parce qu'un expert a travaillé pour un laboratoire qu'il est « vendu » à ce dernier. Il existe un nombre important de molécules qui ont été étudiées par les laboratoires mais n'ont jamais été commercialisées par ceux-ci car les experts, payés par ces mêmes laboratoires, les ont jugées dangereuses ou inefficaces.

L'autorisation de mise sur le marché du Mediator a été – nous dit-on – modifiée durant ses trente années de commercialisation. C'est tout à fait vrai, mais ce n'est pas une exception. Cela a été le cas avec la ciclosporine, médicament permettant d'éviter des rejets en cas de greffes d'organes, qui était à l'origine un

antibiotique et dont l'autorisation de mise sur le marché a été modifiée. Personne n'a rien trouvé à y redire. C'est également le cas du Viagra, qui était à l'origine un hypotenseur et dont l'autorisation de mise sur le marché a été modifiée pour les indications que tout le monde connaît.

Le rapport qui nous est présenté est très intéressant. Il donne des pistes de recherche ; il fournit des propositions auxquelles j'adhère. Cependant, je m'interroge toujours sur le drame du Mediator.

**M. Jean Mallot.** Nous avons été nombreux à participer activement aux travaux de la mission d'information. J'ai cependant un regret : la dernière réunion de celle-ci n'a pas donné lieu à l'établissement d'un compte rendu, ce qui aurait évité que ne soient de nouveau développés aujourd'hui certains arguments.

J'éprouve un sentiment mitigé à la lecture du rapport : j'y retrouve beaucoup de ce que nous avons entendu, dit ou échangé, mais aussi des omissions. Je comprends que le rapporteur n'ait pas souhaité reproduire les travaux déjà effectués par l'Inspection générale des affaires sociales, dont le rapport a été fort complet et passionnant. Mais j'observe aussi que l'introduction du rapport qui nous est présenté n'expose pas clairement le point de départ de « l'affaire » qui nous occupe, à savoir le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché du Mediator pour une indication différente de celle pour laquelle il a en réalité été prescrit. Les Laboratoires Servier se sont ainsi placés en porte-à-faux et ont, pendant près de trente-cinq ans, « *roulé les pouvoirs publics dans la farine* ». Ce point n'a pas été suffisamment souligné alors qu'il est déterminant.

J'observe en outre que la partie de l'introduction du rapport traitant des dégâts causés par le Mediator fait, implicitement, la part belle à la thèse des Laboratoires Servier minorant le nombre de décès imputables à la prise de Mediator, alors que personne ne peut raisonnablement nier que ce nombre atteint probablement plusieurs centaines, voire plusieurs milliers, de victimes.

Sans trancher sur la nature chimique du benfluorex, le rapport aurait aussi gagné à être plus clair quant à son caractère anorexigène ; il a été prescrit en tant que tel pendant des années, et c'est bien de là que vient le problème.

Je comprends que le rapporteur ait souhaité expliquer ce qui s'est produit au cours des années 1995, 1997 et 1999, au cours desquelles les alertes auraient déjà dû susciter des réactions. Mais je regrette qu'il ne soit pas fait mention des années 2003, où le Mediator a été retiré du marché espagnol, 2004, où a été détecté un cas d'insuffisance mitrale et d'hypertension artérielle pulmonaire à Toulouse, et 2006, où a été signalé un cas de valvulopathie, toujours à Toulouse, et durant laquelle la commission de la transparence a estimé le service médical rendu du Mediator insuffisant, ce qui n'a pas empêché que l'autorisation de mise sur le marché soit malgré tout renouvelée en 2007 dans l'indication du traitement du diabète avec surcharge pondérale. Toutes ces années auraient mérité de ne pas être omises.

Concernant les conclusions du rapport, plusieurs points me semblent avoir été insuffisamment traités. C'est notamment le cas des conflits d'intérêts que l'on rencontre en matière d'expertise et de prise de décision. Le rapport fait certes référence au « *Sunshine act* » américain, mais celui-ci ne figure pas explicitement dans la liste des propositions du rapporteur.

Pour ce qui est de la formation médicale, il ne suffit pas d'énoncer quelques réflexions sur ce sujet très important. Je pense qu'il est temps d'en assurer un financement public. Si les laboratoires pharmaceutiques disposent de moyens à y consacrer, la puissance publique peut tout à fait recourir à l'impôt pour financer une formation médicale indépendante.

Les propositions du rapporteur me semblent par ailleurs insuffisantes pour corriger un dysfonctionnement important du système français, à savoir que 90 % des consultations médicales donnent lieu à la prescription de médicaments, ce qui est considérable – le double du nombre de prescriptions médicamenteuses constaté dans certains pays européens.

Le rapport souffre également d'un manque de propositions concernant les visiteurs médicaux qui, à notre sens, doivent être mieux encadrés ; il convient également que la puissance publique se dote d'un corps de délégués de l'assurance maladie plus performant pour donner aux prescripteurs des informations objectives sur les médicaments.

Le rapport confond, de façon regrettable, l'éducation thérapeutique avec l'information des patients, alors qu'il ne s'agit pas du tout de la même chose.

Je suis par ailleurs tout à fait opposé à une fusion de l'Institut national de la prévention et de l'éducation pour la santé avec l'Institut de veille sanitaire. Ces deux organismes ont des missions très différentes ; j'avoue ne pas avoir bien compris pourquoi cette proposition était formulée.

En conclusion, sans mettre en cause le travail qui a été effectué, je juge les propositions insuffisantes. Si mercredi dernier je n'avais pas dû intervenir en séance publique, je n'aurais pas voté en faveur de ce rapport.

**M. Jean-Luc Prél.** Je me réjouis du travail mené par la mission d'information, particulièrement riche et intéressant ; je regrette néanmoins que quelques auditions, dont certaines étaient très importantes, se soient tenues à huis clos.

Sur le fond, le médicament n'est pas un produit comme un autre. Il doit, en principe, soigner, guérir, voire prévenir des maladies. De nombreuses maladies ont disparu et l'état de nombreux malades a été amélioré grâce au médicament.

Mais tout médicament efficace a des effets secondaires et nous devons prendre en compte son rapport bénéfices/risques. La mission d'information a permis de constater que tel n'a pas été le cas pendant fort longtemps du Mediator.

Notre premier devoir est de restaurer la confiance de nos concitoyens dans le médicament, confiance mise à mal par les problèmes liés à la vaccination contre la grippe A(H1N1), le scandale du Mediator et la publication, sans explication, d'une liste de soixante-dix-sept médicaments sous surveillance.

Le « circuit » du médicament est en principe très encadré ; on ne devrait théoriquement pas rencontrer de problème et pouvoir assurer la sécurité sanitaire.

Dès lors, comment expliquer qu'un médicament ait pu rester sur le marché pendant trente-trois ans, être consommé par cinq millions de patients, dont trois millions pendant plus de trois mois, et être prescrit hors de son autorisation de mise sur le marché, comme coupe-faim, dans 80 % des cas en 2008, voire dans 90 % des cas pour les jeunes femmes, en n'ayant guère d'actions bénéfiques tout en entraînant, au contraire, des complications graves, et en ayant fait l'objet de dix-sept signalements sans que les agences sanitaires aient réagi ?

Le but de notre mission d'information était de comprendre les raisons de ces dysfonctionnements et de faire des propositions pour éviter qu'un tel drame ne se reproduise. Je ne suis pas sûr que celles figurant dans le rapport le permettraient.

Je l'approuve néanmoins globalement, mais avec quelques réserves.

Il nous faut tout d'abord revoir la « chaîne » du médicament et la question de la responsabilité politique. Souvenons-nous que c'est après les scandales du sang contaminé et de la « vache folle » qu'il a été décidé d'éloigner le personnel politique de la prise de décision sanitaire et de confier celle-ci à des experts responsables d'agences. Mais en réalité, au bout du compte, c'est bien le politique qui est responsable et auquel on demande des comptes.

Il est donc indispensable d'améliorer la coordination des agences et d'indiquer clairement que le responsable de la santé, dans notre pays, est bien le ministre chargé de la santé. C'est donc au niveau de son ministère que doit être prévue la coordination.

Peut-on simplifier l'organisation actuelle ? Sans doute. Les éléments essentiels, dans le circuit du médicament, sont le rapport bénéfices/risques et l'amélioration du service médical rendu par rapport aux thérapeutiques existantes et, si possible, la meilleure d'entre elles. Je ne vois pas comment l'on peut distinguer l'un de l'autre. C'est pourquoi j'estime qu'une commission unique devrait être chargée de leur évaluation.

Les décisions ne peuvent bien sûr être prises que sur propositions des experts. Ceux-ci doivent être compétents mais ils doivent aussi être indépendants. Il est souhaitable que l'agence dispose de quelques experts internes, mais force est de faire également appel à des experts externes.

Dès lors, il est nécessaire que les liens d'intérêt soient connus et publiés, que les conflits d'intérêts soient interdits et qu'un expert ne puisse participer aux débats portant sur un médicament et, *a fortiori*, voter, lorsqu'il a été en relation avec le développement du produit. Nous avons pu constater que tel n'a pas toujours été le cas, malgré le dispositif qui avait été instauré par M. Didier Tabuteau dès la mise en place de l'Agence du médicament.

Il faut en outre rappeler que les conflits d'intérêts ne sont pas uniquement financiers : ils peuvent dépendre d'une « école », de formations, de rivalités ou encore d'amitiés, bien difficiles à éviter.

Doit-on maintenir la commission de la transparence au sein de la Haute Autorité de santé ? Certains le souhaitent, notamment le rapporteur. Pourtant, l'évaluation du rapport bénéfices/risques et celle de l'amélioration du service médical rendu sont très proches et font appel à des experts qui peuvent parfois être les mêmes. L'évaluation du bénéfice doit en outre tenir compte du service médical rendu. Par conséquent, une seule commission chargée de ces deux évaluations, placée au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, me paraît envisageable.

Bien évidemment, les études doivent être menées contre comparateur, et si possible le plus efficace sur le marché. Il me semble aussi nécessaire de rendre obligatoires les études post-autorisation de mise sur le marché, cette autorisation devant être révisée régulièrement, par exemple tous les deux ou trois ans. S'il apparaît qu'un médicament n'est plus efficace ou que son rapport bénéfices/risques devient négatif, il ne doit pas être remboursé, comme le propose le rapport, mais retiré du marché.

Il est par ailleurs absolument indispensable de renforcer la pharmacovigilance. Les auditions ont clairement démontré que les centres régionaux de pharmacovigilance manquaient de moyens humains et financiers : il convient donc de les renforcer. Il est aussi indispensable de simplifier les déclarations d'effets indésirables. On sait bien que les médecins et les pharmaciens hésitent à procéder à celles-ci : ils ne déclarent que 15 % à 20 % des effets indésirables en raison du caractère extrêmement chronophage et complexe des formalités à remplir.

J'estime aussi nécessaire d'aider les prescripteurs en rendant obligatoire le recours à des logiciels de prescription en dénomination commune internationale, validés par la Haute Autorité de santé et indépendants de l'industrie pharmaceutique.

Il ne serait pas illogique que ce soit le financeur, c'est-à-dire l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, après avis de l'Union nationale des organismes d'assurance maladie complémentaire, qui décide du prix du médicament.

La formation initiale des médecins doit absolument être améliorée en intégrant une formation réelle à la pharmacologie et à la thérapeutique qui sont aujourd'hui trop négligées, alors qu'il s'agit de disciplines majeures.

La formation continue doit selon moi devenir obligatoire et être évaluée et financée de manière indépendante ; nous en parlons depuis des années, mais rien n'a pour l'instant été fait.

Le rôle des délégués de l'assurance maladie a déjà été évoqué : il doit bien évidemment être renforcé.

Le rapporteur propose de fusionner l'Institut de veille sanitaire et l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. J'y suis tout à fait opposé. En effet, nous sommes très médiocres en matière de prévention et d'éducation pour la santé, deux secteurs qui ont besoin, au contraire, d'être renforcés. Pour être efficace, il convient de s'appuyer sur les associations qui interviennent localement ; la fusion envisagée me paraît être une mauvaise idée.

J'aurai enfin un mot sur le fonds d'indemnisation des victimes du Mediator. Les victimes sont sans doute nombreuses. Il est logique et pertinent de confier à l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, dont c'est la mission, le soin de demander à un collège d'experts nationaux de se prononcer en la matière. J'estime néanmoins que nous buterons sur le problème de l'imputabilité des préjudices subis à deux niveaux : d'une part, il sera difficile de prouver la prise de Mediator il y a trente-trois ans ; d'autre part, il sera malaisé d'établir l'imputabilité au Mediator d'une hypertension artérielle pulmonaire ou d'une valvulopathie. Aujourd'hui, de nombreux patients diabétiques essoufflés ou ischémiques ont tendance à penser que leur état est lié à la prise de ce médicament ; je pense qu'un grand nombre seront déçus lorsqu'on leur expliquera que leurs complications sont liées au diabète et non pas au Mediator.

Le projet de loi de finances rectificative pour 2011 qui nous a été récemment soumis établit la seule responsabilité des Laboratoires Servier. Celle-ci ne fait aucun doute pour moi. Le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales indique bien que les Laboratoires Servier ont « *roulé tout le monde dans la farine* » pendant une trentaine d'années. Tout le monde a pu constater que le benfluorex est un dérivé des amphétamines, dont les effets sur le métabolisme sont très proches de ceux de l'Isoméride, et qu'il a été prescrit comme coupe-faim notamment en Italie. Le rôle des Laboratoires Servier et de ses visiteurs médicaux dans les prescriptions hors-autorisation de mise sur le marché me paraît aussi important. En effet, je ne vois pas comment le Mediator aurait pu être prescrit dans près de 80 % des cas comme coupe-faim s'il n'avait pas été dit aux médecins que telle était la nature de ce produit. Le Mediator a été retiré du marché en Italie et en Espagne, mais pas en France. Les Laboratoires Servier ont nié les complications, et reporté ou retardé les études complémentaires.

Le rôle des Laboratoires Servier a donc été déterminant. Mais comment leur faire supporter l'indemnisation des victimes alors que la mission d'information a clairement démontré des dysfonctionnements graves des agences ? Je les rappelle : une autorisation de mise sur le marché sans que les experts ne remarquent que la molécule du Mediator était proche de celle de l'Isoméride, dérivé d'amphétamines ; le rôle des experts dans les commissions et leurs relations avec les Laboratoires Servier ; l'absence de retrait du marché après que le professeur Jean-François Girard, directeur général de la santé, l'eut interdit dans les préparations magistrales ; le retrait du produit du marché en Espagne et en Italie sans que l'agence française ne s'en émeuve ; enfin, dix-sept signalements d'effets indésirables restés sans suite.

Dédouaner les agences sanitaires – et donc l'État – de leur responsabilité me paraît quelque peu étonnant. Il me semble au contraire qu'un partage des responsabilités aurait été plus juste.

Pour conclure, il reste à espérer que ce rapport ne finira pas dans un tiroir et que les prochaines réformes permettront d'éviter qu'un nouveau drame ne se reproduise ; on sait malheureusement ce qui advient bien souvent des rapports...

**M. Roland Muzeau.** Je n'ai pas voté en faveur de l'adoption de ce rapport car j'estime que ni ses conclusions ni ses propositions ne pourront corriger la situation qui a conduit au drame et au scandale du Mediator. Selon le rapporteur, le risque qu'une telle affaire se reproduise serait « faible » : il a tort.

Cette affaire révèle un mal profond auquel il faut remédier autrement que par des mesures de coordination entre les différents acteurs – agences spécialisées, directions d'administration centrale – sous peine de connaître dans les années à venir d'autres catastrophes du même type.

Si le rapport évoque justement l'indépendance des experts, il juge aussi « *dommageable de se priver de l'apport d'experts exerçant des fonctions en dehors de l'agence* » et recommande, non d'interdire l'existence de tout lien avec l'industrie pharmaceutique, mais simplement d'en assurer la publicité, passant à côté de l'occasion d'une véritable réforme.

Nous regrettons également la trop grande modération du rapporteur vis-à-vis du rôle central des laboratoires pharmaceutiques dont l'influence sur les autorités de santé et les professionnels de santé reste trop forte.

Notre contribution contient trente propositions. Beaucoup d'entre elles se retrouvent dans le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales rendu public aujourd'hui, ce qui me réjouit.

Ainsi, il est constaté que les laboratoires pharmaceutiques sont omniprésents dans la formation des médecins, leur formation initiale et leur formation continue : bourses et concours blancs pour les étudiants, rencontres dans les hôpitaux, etc. Une fois installés, ils leur adressent des visiteurs médicaux, qui

leur délivrent des informations sur leurs produits qu'il conviendrait de qualifier de « promotionnelles », avec un impact indéniable sur les prescriptions. Ils leur envoient aussi des invitations à des colloques.

En 2007, un rapport de l'Inspection générale des affaires sociales relatif à l'information des médecins généralistes estimait que la quasi-totalité des informations dont disposaient les prescripteurs sur les médicaments provenait des fabricants eux-mêmes. Il demandait aux pouvoirs publics d'organiser un « désarmement promotionnel ». Cet appel est resté sans réponse.

Le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales publié aujourd'hui a enquêté là où la mission n'a pas osé aller : l'Assemblée nationale est une nouvelle fois en retrait par rapport à ce qu'on attend d'elle. Contrairement à d'autres rapports, comme celui du sénateur François Autain ou le rapport de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale (MECSS) de l'Assemblée nationale sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments déjà évoqué, qui ont su être audacieux, celui-ci reste au milieu du gué. Pour reprendre les propos d'un commentateur, on pourrait même parler d'une production « d'eau tiède ».

La contribution que je présente, au nom des députés du groupe GDR, traite de l'expertise sanitaire sous influence, de la pharmacovigilance dépassée, des prescripteurs désinformés et des patients abandonnés à leur sort. Les observateurs de ces questions sauront se forger une opinion sur notre contribution. Notre seul objectif est d'être utile à la construction d'une politique publique de sécurité sanitaire transparente, à laquelle tout citoyen a droit.

Après la publication des rapports parlementaires et surtout ceux de l'Inspection générale des affaires sociales, en particulier le dernier, ma plus grande interrogation concerne le point suivant : le Gouvernement en suivra-t-il les recommandations ?

**M. le rapporteur.** Monsieur Gérard Bapt, l'Inspection générale des affaires sociales n'est pas un juge : elle constate les faits, sans prendre position. M. Aquilino Morelle, membre de l'inspection, nous a d'ailleurs indiqué que c'était à la justice de se prononcer. Nos travaux ne relevaient d'ailleurs pas d'une commission d'enquête. Notre mission d'information portait, comme son intitulé choisi par vous l'indiquait, sur les moyens de réformer la pharmacovigilance à la suite de l'affaire du Mediator.

S'agissant de l'organisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, elle relève de la compétence de son nouveau directeur. Il s'est d'ailleurs engagé devant nous à y travailler.

Monsieur Jean Mallot, vous trouverez en annexe au rapport toute la chronologie du Mediator depuis trente-trois ans, en France et à l'étranger.

Concernant la surconsommation médicamenteuse, le rapport reconnaît l'existence du problème. Il reprend une proposition des jeunes internes, que nous avons reçus, d'encourager d'autres éléments que la prescription médicamenteuse.

S'agissant d'une fusion entre l'Institut de veille sanitaire et l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, plusieurs d'entre vous, dont M. Jean-Luc Prével, s'y disent opposés : je suis néanmoins intimement convaincu qu'elle permettrait de renforcer la prévention et la veille sanitaire.

Monsieur Jean-Luc Prével, vos observations correspondent au contenu du rapport ; vous pourrez les y retrouver. Contrairement à vous, je ne crois pas que ce rapport terminera sa vie dans un tiroir : je crois plutôt qu'il apportera une pierre à l'édifice, comme le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales publié ce matin ou celui des Assises du médicament qui doit être diffusé demain. Le ministre pourra se saisir de cet ensemble pour nous proposer des réformes.

Je suis défavorable à une fusion de la commission d'autorisation de mise sur le marché et de la commission de transparence : on ne peut être juge et partie ! L'examen du service médical rendu doit relever du collège scientifique de la Haute Autorité de santé, et non pas de l'administration qui siège à la commission d'autorisation de mise sur le marché.

Il faut trouver un équilibre entre les experts internes à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et les experts externes, qui sont riches de leurs expériences de recherche scientifique et de travail de terrain dans les hôpitaux et les laboratoires, y compris publics.

Je veux dire à M. Jean Mallot que le retrait d'un médicament dans un pays de l'Union européenne est du ressort de l'Agence européenne du médicament, et non de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Sur le territoire national, l'arme qui reste est le déremboursement. C'est ensuite à l'agence européenne de retirer l'autorisation de mise sur le marché. 80 % des autorisations de mise sur le marché sont aujourd'hui délivrées par l'agence européenne. Le rapport préconise d'ailleurs de renforcer les liens entre elle et l'agence française afin d'améliorer le caractère opérationnel de l'échelon européen.

L'article 22 du projet de loi de finances rectificative pour 2011 ne prévoit pas de faire appel uniquement aux Laboratoires Servier lors des procédures d'indemnisation, puisqu'il vise également les acteurs publics.

**Mme Catherine Lemorton.** Le rapport d'information de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments, que j'avais présenté le 30 avril 2008 – je remercie d'ailleurs le rapporteur de l'avoir cité – contenait déjà les deux tiers des propositions qui nous sont aujourd'hui présentées : trois ans ont donc été perdus...

Je remercie le président Gérard Bapt d'avoir rapidement réagi en août dernier à la communication du docteur Irène Frachon et d'avoir pris le problème à bras le corps.

Je m'étonne de reconnaître dans la préconisation 1, qui prévoit d'assurer à l'agence du médicament un financement public, une proposition que nous vous avons faite il y a trois ans et que vous aviez alors qualifiée d'inconcevable et d'irréalisable. Ce serait aujourd'hui non seulement envisageable, mais même impératif...

La préconisation 7, qui propose une fusion entre l'Institut de veille sanitaire et l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé me paraît saugrenue, car les deux agences n'ont pas les mêmes missions ni les mêmes objectifs.

La préconisation 9 sur les conflits d'intérêt prévoit des sanctions mais ne va pas assez loin. En effet, tous les amendements déposés par le groupe SRC sur la proposition de loi modifiant certaines dispositions de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, déposée au Sénat par M. Jean-Pierre Fourcade, pour modifier la partie du code de la santé publique consacrée aux conflits d'intérêt, ont été rejetés. Il semble que les Assises du médicament soient, pour vous, l'alpha et l'oméga de la réforme du système.

La préconisation 11 prévoit d'assurer la transparence totale, notamment par le biais d'une mise en ligne, des financements par l'industrie pharmaceutique des colloques, des congrès et des sociétés savantes. Il faudrait compléter la liste par les associations de patients.

Je ne comprends par l'objectif de la préconisation 16 suggérant de ne pas rembourser un médicament qui présente un service médical rendu insuffisant, sauf avis contraire motivé du ministre. S'agit-il d'une reprise en main par le politique ? Au moment de la pandémie de grippe A(H1N1), la Direction générale de la santé, sous le contrôle de Mme Roselyne Bachelot-Narquin, avait voulu prescrire du Tamiflu à toute la France en décembre 2009, alors que les médecins savaient que le service médical rendu était insuffisant. Je crains que le climat de défiance et d'incompréhension qui avait alors été constaté ne se reproduise.

La préconisation 17 est, quant à elle, un véritable poncif qu'un élève de sixième aurait pu rédiger : privilégier l'admission au remboursement des médicaments qui apportent une forte amélioration du service médical rendu me semble relever de l'évidence.

La préconisation 18 prévoit de fonder l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu sur des essais cliniques contre comparateurs. Pourtant, chaque fois que les groupes de l'opposition déposent un amendement en ce sens depuis deux ans et demi, il est refusé au motif que cela déséquilibrerait tout le système, selon nos collègues de la majorité. Ce ne serait donc plus le cas ? Je suis

amère de constater qu'il aura fallu autant de morts pour que vous vous en rendiez compte.

La préconisation 21 concerne les situations d'absence d'alternative thérapeutique : la comparaison ne doit pas concerner que les thérapeutiques médicamenteuses. La Haute Autorité de santé vient de publier un rapport qui reprend tout ce qu'il est possible d'écrire sur une ordonnance et qui n'est pas du ressort du médicament.

Dans les préconisations 24 et 25, je préfère effectivement l'expression balance bénéfices/risques, une balance étant susceptible de s'inverser et de peser dans l'aide à la décision.

La préconisation 26 me semble inacceptable au plus haut point. Elle grave dans le marbre précisément ce qu'ont fait les Laboratoires Servier concernant le Mediator ! Elle prévoit en effet, « *dans le cadre de la réévaluation du rapport – que je préfère nommer « balance » – bénéfices/risques d'un médicament, et en cas de doute sur sa nocivité* », de « *faire obligation au laboratoire de démontrer que ce rapport est toujours positif* ». C'est parfaitement incompréhensible !

Selon la préconisation 30, il serait utile d'« *encourager l'industrie à demander des extensions d'indication* » pour éviter les prescriptions hors autorisation de mise sur le marché : il me semble plutôt qu'il faudrait les y obliger !

La préconisation 42 propose la création d'un fonds pour la formation médicale continue des médecins, abondé par l'industrie pharmaceutique – ce qu'on appelle aujourd'hui le « développement personnel continu ». Au vu de la difficulté à faire financer l'éducation thérapeutique par un fonds public, abondé par l'industrie pharmaceutique, alors que les pouvoirs publics en décident les orientations, comment allez-vous le leur imposer sans qu'ils n'exigent de donner leur point de vue ? Qui est le « tiers » qui assurerait la formation ? Les agences régionales de santé auraient-elles toute latitude pour décider de ses orientations, sans influence de la part des industries pharmaceutiques ?

La préconisation 44 soutient le développement des logiciels d'aide à la prescription, comme je l'avais écrit dans mon rapport en 2008, mentionnant les dénominations communes internationales (DCI). Cependant, il me semble que vous n'appréciez pas bien l'offensive que les médias mènent depuis un an contre les médicaments génériques, sans que l'on sache vraiment qui en est à l'origine. Il faudra aborder la question au cours de l'examen du prochain projet de loi de financement de la sécurité sociale.

Comme l'a déjà remarqué M. Jean Mallot, il convient de ne pas confondre, monsieur le rapporteur, l'« éducation thérapeutique », qui repose sur les trois piliers définis par l'Organisation mondiale de la santé, avec une information sur les antibiotiques, ce que semble faire la préconisation 48.

La préconisation 54 propose de « *mettre en place une présomption de causalité lorsqu'un risque grave est mentionné sur la notice d'un médicament et qu'il se réalise* » ; j'aimerais que cette présomption de causalité s'applique également en présence d'un lien statistique, et pas seulement d'un lien scientifique.

Pour conclure, je rappelle que le mot « benfluorex » partage sa racine avec le mot « anorexigène » : c'en était donc bien un.

**M. le rapporteur.** J'accepte évidemment vos critiques, mais je précise que la préconisation 48 sur l'éducation thérapeutique vise les campagnes publicitaires du type « *Les antibiotiques, c'est pas automatique* », pour éduquer le public sur les enjeux thérapeutiques, donc également les patients.

**M. Yves Bur.** La politique du médicament est à l'évidence à un tournant. J'espère que ce rapport contribuera à faire prendre de bonnes décisions, grâce à toutes les contributions apportées par les uns et les autres, au sein même de cette commission. J'espère que le rapport que je présenterai dans les prochaines semaines sur les agences sanitaires s'avérera également utile.

Ce tournant consiste à mieux s'assurer désormais de la sécurité du médicament, exigence légitime du patient, et de leur réelle utilité. Les contraintes qui pèsent sur notre système de santé sont telles qu'on ne peut plus se permettre le luxe de rembourser des médicaments ou des traitements qui ne seraient pas efficaces. Il faut prescrire de façon raisonnée.

Concernant vos propositions, monsieur le rapporteur, quand vous parlez de « déremboursement » des médicaments au service médical rendu insuffisant, suggérez-vous donc de supprimer le taux de remboursement le plus faible, à 15 % ?

Concernant la « *task force* » de la proposition 14 que vous proposez de mettre en place, le ministère de la santé réunissant d'ores et déjà de façon hebdomadaire l'ensemble des acteurs de la sécurité sanitaire au sens large, proposez-vous de constituer une réunion de sécurité sanitaire restreinte au seul médicament ? Cela risque d'être redondant.

La transparence est effectivement nécessaire et la prescription hors autorisation de mise sur le marché pose un vrai problème. L'inscrire sur l'ordonnance est une bonne chose, mais ne faut-il pas aller plus loin ? Nous parlons depuis des années du codage des pathologies, qui nous permettrait de disposer d'une véritable connaissance du fonctionnement de notre système de santé et de la justification des actes et des prescriptions. Il ne me semble pas insultant pour le corps médical de lui demander de fournir les informations nécessaires à son pilotage. Nous sommes trop timides en matière d'information : d'autres pays sont allés plus loin en la matière.

L'expression « éducation thérapeutique » qui figure dans la proposition 48 ne me semble pas adaptée non plus à la situation. Il vaudrait mieux parler d'« information », pour éviter les confusions. Cette information a besoin d'être mise en œuvre de façon plus cohérente, comme le montrent les suites de la campagne sur les antibiotiques. Depuis la fin de celle-ci, leur consommation est repartie à la hausse, ce qui recoupe une double question : l'information des médecins, d'une part, et l'information des consommateurs, d'autre part.

Prenons garde à l'opprobre jetée aujourd'hui sur l'industrie du médicament. N'oublions pas que le médicament est utile, surtout quand il est innovant et quand il est prescrit bon escient. Il est aussi important de rappeler que l'industrie du médicament emploie directement plus de 100 000 personnes en France. Le procès ne doit donc pas être uniquement à charge, car la question est stratégique. Quelle politique voulons-nous en la matière pour notre pays ?

**M. le rapporteur.** Je suis d'accord avec Mme Catherine Lemorton et M. Yves Bur : il faut entendre la notion d'éducation thérapeutique du grand public au sens large, c'est-à-dire comme une information améliorant les connaissances du grand public.

Quant à la « *task force* », il en existe déjà une, créée à l'initiative de M. Bernard Kouchner : les responsables de la sécurité sanitaire en France se rencontrent ainsi régulièrement. Nous souhaitons renforcer cette « *task force* » pour améliorer l'information du ministre de la santé. Cette réunion doit être mieux reconnue, à la manière anglo-saxonne, afin que les informations circulent bien.

**M. Yves Bur.** Il s'agit donc de renforcer la commission existante et non pas de créer une structure supplémentaire.

**M. le rapporteur.** En effet, car, par exemple, aujourd'hui, ne participent pas à cette « *task force* » le directeur de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés et les représentants des commissions d'autorisation de mise sur le marché et de la pharmacovigilance.

**M. Yves Bur.** Pourtant l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé y est représentée.

**M. le rapporteur.** Il faut accroître les possibilités de coordination au sein de cette « *task force* ».

**M. Jean-Louis Touraine.** Je tiens à féliciter moi aussi la mission d'information pour son travail. Ce rapport me semble, toutefois, bien plus « tiède » que celui de l'Inspection générale des affaires sociales.

La France détient le record international de lenteur dans le retrait de médicaments du marché. Nous devons changer de culture, comme l'indiquait M. Gérard Bapt, et renforcer la prévention en santé publique.

Les préconisations du rapport de la mission d'information me semblent insuffisantes pour garantir qu'un drame tel que celui du Mediator ne se reproduira pas. Nous devons améliorer les échanges d'informations avec les autres pays européens et bénéficier de remontées plus directes de pharmacovigilance, en évitant certaines inerties dans les structures.

Par ailleurs, la pharmacologie demeure insuffisante dans la formation des médecins, de même qu'est insuffisante sa prise en compte dans les instances sanitaires. De manière générale, la classification pharmacologique devrait primer sur la classification thérapeutique pour tous les médicaments. L'une des principales causes du drame du Mediator réside dans cette mauvaise appréhension des classements : au lieu de le considérer comme un anorexigène appartenant à la famille des amphétamines, ce qui aurait conduit à son retrait du marché, on a retenu le Mediator comme un produit traitant le diabète. Nous devons changer de paradigme.

L'information thérapeutique me semble essentielle tant pour le grand public que pour les médecins. Les critères conduisant à la prescription de médicaments doivent être objectifs et non répondre à des logiques commerciales. Il faut créer un nouvel équilibre entre les visiteurs médicaux et les délégués de l'assurance maladie. Ces derniers devraient être plus nombreux.

Je me félicite des ajouts apportés au rapport, s'agissant des sanctions en matière de conflits d'intérêt, et des actions de groupe, ce qui est tout à fait important pour les associations.

Quant au choix du déremboursement plutôt que de la suspension, il n'est envisageable que dans une situation intermédiaire, lorsque la balance entre les bénéfices et les risques d'un médicament n'est pas complètement positive. Le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales évoque le cas du Nexen, un anti-inflammatoire. Une enquête de pharmacovigilance a détecté huit cas d'atteintes hépatiques, dont deux sévères. En Finlande, soixante-six cas d'atteintes hépatiques ont été constatés. Au lieu de retirer ce médicament, comme le suggérait cette étude, par facilité, on a choisi de le dérembourser. Or la balance bénéfices/risques étant ici entièrement négative, nous aurions dû supprimer ce médicament, quelles que soient les difficultés au niveau européen.

Il faut restaurer la confiance du public dans la politique du médicament, car cette dernière occupe une place centrale en matière de santé, en améliorant notamment la réactivité des pouvoirs publics et la transparence.

**M. Jacques Domergue.** La publication du rapport de la mission intervient entre celle de deux rapports de l'Inspection générale des affaires sociales. Le second rapport de l'Inspection formule de fortes propositions, qui semblent cependant parfois irréalistes. Par exemple, si l'on supprime les visiteurs médicaux, comment organisera-t-on l'information des professionnels de santé ?

Plusieurs collègues ont critiqué la « tiédeur » de ce rapport, notamment vis-à-vis des laboratoires, mais je tiens à rappeler que de nombreuses zones d'ombre persistent. Le rapport de la mission constitue un contrepoids aux informations, probablement excessives, diffusées par les médias depuis quelques mois, dans la perspective prochaine d'un procès qui, on l'espère, permettra d'établir la vérité sur l'affaire du Mediator.

Les auditions de la mission n'ont pas permis de comprendre pourquoi le Mediator qui appartient à la famille des anorexigènes n'a pas été considéré comme tel, et je le regrette.

Quant aux experts, peuvent-ils être indépendants et compétents ? Les experts sont choisis parmi les professionnels de santé très reconnus dans leur domaine et qui peuvent avoir travaillé pour le secteur public comme privé. Les experts qui ont accompli leur carrière exclusivement dans le public sont-ils les seuls compétents et ne peuvent-ils pas s'adjoindre l'expérience d'autres personnes ayant travaillé dans le privé ? Certaines difficultés semblent insurmontables.

**Mme Pascale Gruny.** Je tiens à féliciter le rapporteur pour son très intéressant travail, utile à tous les Français. Certains États membres de l'Union européenne ont réagi plus rapidement que la France ; pourquoi ne pourrait-on pas mettre en place des échanges d'informations entre les pays, même si cela devrait être le travail de l'agence européenne ?

Par ailleurs, qu'entendez-vous par la proposition n° 20 ? Devons-nous améliorer les contacts avec la Commission européenne ou le Parlement européen ?

**M. le président Pierre Méhaignerie.** Je rappelle à M. Gérard Bapt que les enregistrements vidéo sont disponibles sur le site de l'Assemblée nationale et que l'absence de comptes rendus est la règle pour toutes les missions d'information des commissions. Mais je transmettrai votre souhait relatif à l'établissement de comptes rendus au président de l'Assemblée.

Je suis d'accord avec M. Yves Bur. Nous nous trouvons à un tournant dans la politique du médicament. Nos préconisations doivent être sérieuses : c'est le cas. J'invite donc le rapporteur à transmettre au ministre de la santé les cinq ou six propositions essentielles du rapport afin que nous puissions en débattre pendant l'examen du budget. Il faut progresser rapidement sur quelques points.

Les responsabilités ne doivent pas être éludées mais déterminées par la justice. Cela étant, il faut mieux réglementer les conflits d'intérêt, au-delà même du domaine de la santé.

Les partis politiques doivent avoir une attitude « scientifique » face aux informations et affirmations qui circulent dans les médias. La réponse à la question des risques tant dans les domaines sanitaire qu'alimentaire ou agricole relève de la science. Gardons-nous d'alimenter les discours excessifs alors que des interrogations subsistent.

**M. le rapporteur.** Si nos capacités scientifiques sont modestes, nous avons auditionné de multiples spécialistes, des professionnels de santé et des responsables administratifs et politiques pendant cinq mois. De ces auditions, il n'est pas ressorti de consensus.

Selon moi, il reste cinq questions majeures auxquelles la justice doit répondre. Tout d'abord, la formule chimique du Mediator est-elle réellement dérivée des amphétamines ? L'expert en toxicologie nommé par la justice doit apporter, prochainement, une réponse à cette question. Ensuite, pourquoi a-t-on raté de nombreuses étapes entre 1995 et 1999, par exemple au moment de l'interdiction du benfluorex dans les préparations officinales ? Pourquoi les Laboratoires Servier n'ont-ils pas retiré le Mediator du marché français, alors qu'ils ont procédé à son retrait en Espagne, en Italie, en Suisse et aux États-Unis ? Pourquoi cet autisme, malgré dix-sept alertes en comité technique de pharmacovigilance ? Enfin, comment expliquer la frilosité de l'Agence européenne des médicaments, qui n'a pas pris ses responsabilités alors que la France a adressé plusieurs alertes au niveau européen ? Les liens avec l'Union européenne doivent à l'évidence être renforcés.

*La commission consultée, autorise, en application de l'article 145 du Règlement, le dépôt du rapport d'information en vue de sa publication.*

**M. Jean Mallot.** Je souhaiterais évoquer un dossier connexe : nous constatons depuis quelques semaines que nos rapports sont présentés dans la presse souvent longtemps avant que nous en discutons. Nous avons examiné ainsi, en mission, le rapport sur le Mediator mercredi dernier ; le même jour, à 12 h 30, il était présenté dans « *Le Monde* ». Nous avons aujourd'hui beaucoup d'articles sur le rapport de M. Dominique Tian sur la fraude sociale alors même qu'il n'a été examiné par la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale qu'hier et qu'il ne sera examiné par la commission des affaires sociales que dans une semaine. Cela devient assez problématique.

**M. le président Pierre Méhaignerie.** Je partage votre avis, en particulier sur la fraude sociale.

**M. Jean Mallot.** Qu'il y ait des fuites, ça peut s'expliquer et c'est regrettable, mais que les rapporteurs eux-mêmes « communiquent » sur leur rapport alors même qu'il n'a pas été adopté par la mission ou par la commission, ce n'est pas acceptable.

**M. le président Pierre Méhaignerie.** Tout le monde, y compris les présidents de mission, les rapporteurs et les groupes, doit faire preuve de retenue. M. Jean-Pierre Door me rappelle ainsi que M. Gérard Bapt a beaucoup évoqué dans la presse les travaux de la mission sur le Mediator et la pharmacovigilance ces dernières semaines.



## CONTRIBUTIONS DES MEMBRES DE LA MISSION

### CONTRIBUTION DE M. JEAN-LUC PRÉEL

(Groupe du Nouveau Centre)

#### **Le médicament n'est pas un produit comme un autre.**

Il doit, en principe, soigner, guérir, voire prévenir des maladies. De nombreuses maladies ont disparu ou ont été grandement améliorées grâce au médicament.

Mais tout médicament efficace a des effets pervers et nous devons prendre en compte **le rapport bénéfique / risque**.

Notre premier devoir **est de rendre confiance** à nos concitoyens dans le médicament, confiance mise à mal par les problèmes liés à la vaccination contre la grippe H1N1, le scandale du Mediator et la publication sans explication d'une liste de 77 médicaments sous surveillance.

**Le parcours d'un médicament est en principe très encadré** et devrait assurer la sécurité sanitaire.

Dès lors, comment expliquer qu'un médicament ait pu rester sur le marché pendant trente-trois ans, pris par 5 millions de patients dont 3 millions plus de trois mois, prescrit hors AMM à 80% en 2008, n'ayant guère d'actions bénéfiques mais entraînant au contraire des complications graves, ayant fait l'objet de 17 signalements ?

**Le but de notre mission** parlementaire était de comprendre les raisons de ces dysfonctionnements et de faire des propositions pour éviter qu'un tel drame ne se reproduise.

Après de nombreuses auditions et le travail de notre Rapporteur, le rapport de l'IGAS, nous comprenons mieux les dysfonctionnements de la chaîne du médicament.

**J'approuve globalement le rapport** et les propositions, pas toutes cependant, et **souhaite faire mes propres remarques**.

#### *(1) Revoir la chaîne du médicament et la responsabilité politique*

Après les scandales du sang contaminé et de la vache folle, il a été décidé d'éloigner le politique de la décision et de la confier à des experts responsables d'agences. Mais, en réalité, au bout du compte, c'est le politique qui est responsable.

Il est donc indispensable d'améliorer la **coordination des agences** et d'indiquer clairement que le responsable de la santé dans notre pays est bien **le ministre de la santé**. C'est donc au niveau du ministère que doit être prévue la coordination.

#### *(2) Peut-on simplifier l'organisation actuelle ? Sans doute.*

L'élément essentiel est **le rapport bénéfique / risque et l'amélioration du service médical rendu** par rapport aux thérapeutiques existantes et la meilleure.

Cette décision ne peut être prise que **sur propositions des experts** en fonction du médicament.

Ceux-ci doivent être compétents mais ils doivent aussi être indépendants. Il est souhaitable que l'agence dispose de quelques experts internes mais force est de faire appel à des experts externes.

Dès lors, il est nécessaire que les intérêts soient connus, publiés, que les conflits d'intérêts soient interdits et qu'un expert ne puisse participer aux débats et voter *a fortiori* lorsqu'il a été en lien avec le développement du produit.

Il faut d'ailleurs noter que les conflits ne sont pas uniquement financiers mais peuvent dépendre d'une « école », de formations, de rivalités, d'amitiés, etc., bien difficiles donc à éviter.

### **(3) Doit-on maintenir la Commission de la transparence à la Haute Autorité de santé ?**

Certains le souhaitent. Pourtant, l'étude du rapport bénéfice / risque et l'étude de l'amélioration du service médical rendu sont très proches et font appel à des experts. Le bénéfice doit tenir compte du service médical rendu et donc une seule commission au sein de l'AFSSAPS me paraît envisageable.

Bien évidemment, les études doivent se faire **contre comparateur**, et le meilleur sur le marché.

Il est nécessaire de rendre **obligatoires les études post-AMM** avec révision de l'AMM tous les deux ou trois ans. S'il apparaît qu'un médicament n'est pas efficace, ou a un rapport bénéfice / risque négatif, **il ne doit pas être remboursé**, comme le propose le rapport, mais **retiré du marché**.

Il est absolument indispensable de renforcer la pharmacovigilance. Les auditions ont clairement démontré que les centres régionaux de pharmacovigilance manquaient de moyens humains et financiers et que **les déclarations des effets indésirables étaient rares** en raison de la complexité du dossier à remplir.

Il est nécessaire que le patient lui-même, les associations, le médecin, le pharmacien soient incités à déclarer les effets pervers par l'instauration d'une fiche simple.

La prescription doit être aidée par l'obligation de faire appel à **des logiciels de prescriptions en DCI**, validés par la HAS. Il ne serait pas illogique **que ce soit le financeur**, c'est-à-dire l'UNCAM avec avis de l'UNOCAM, **qui décide du prix du médicament**.

**La formation initiale** doit être améliorée en intégrant une formation réelle à la pharmacovigilance et à la thérapeutique qui aujourd'hui est négligeable.

**La formation continue** doit enfin devenir obligatoire, évaluée et financée par l'État ou l'Assurance maladie et non par l'industrie.

**Le rôle des délégués de l'Assurance maladie** doit être renforcé pour permettre une information indépendante mais il ne faudrait pas qu'elle soit essentiellement économique.

***(4) Le Rapporteur propose de fusionner l'Institut de veille sanitaire et l'INPES.  
Je suis tout à fait opposé à cette proposition.***

En effet, nous sommes toujours très médiocres dans la prévention et l'éducation à la santé qui ont besoin au contraire d'être « boostés ».

Pour être efficace, il convient de s'appuyer sur les associations qui interviennent localement, et je défends l'idée d'une relance des comités départementaux unissant l'ensemble des associations, une fédération régionale, et une fédération nationale unissant l'ensemble des associations et à qui on donnerait enfin de véritables moyens.

***(5) Enfin, un mot sur le fonds d'indemnisation.***

Il y a eu des victimes sans doute nombreuses ; il est logique qu'elles soient indemnisées par les responsables, et ceci rapidement.

Il est logique et pertinent de confier à l'ONIAM, dont c'est la mission, le rôle central, de demander à un collège d'experts nationaux de se prononcer sur l'imputabilité et la proposition d'indemnisation à partir d'un référentiel unique d'indemnisation par les responsables.

En cas d'offre insuffisante des responsables, l'ONIAM indemniserait et se retournerait contre les responsables en imposant une pénalité de 30 %.

Cette indemnisation n'empêchera pas par ailleurs les poursuites au pénal.

Sur ces principes, je suis d'accord. Cependant, plusieurs problèmes demeurent.

Le premier est celui de **l'imputabilité** à deux niveaux :

-autant pour l'amiante, l'imputabilité était facile à prouver, travail dans une entreprise reconnue, mésothéliome, asbestose avec présence de filament amiante...

-pour le Mediator, comment prouver la prise du Mediator pour un malade qui n'a plus ses ordonnances d'il y a trente ans, même si les ordonnances ont été conservées par les pharmaciens et que la CNAM doit conserver les dossiers du SNIIRAM pendant vingt ans ?

-Ensuite, il conviendra de prouver que la complication est liée à la prise du Mediator : hypertension artérielle pulmonaire, fuite valvulaire, mais *quid* s'il y a prise d'Isoméride ou d'un autre produit médicamenteux ?

Le deuxième problème est celui de **la responsabilité de Servier**.

Elle ne fait aucun doute, et c'est ce que le texte prévoit. Le rapport de l'IGAS indique que Servier a roulé tout le monde dans la farine sur la molécule, dérivée des amphétamines, très proche de l'Isoméride sur le métabolisme. Il semble avoir été prescrit comme coupe-faim en Italie.

Le rôle de Servier dans les prescriptions hors AMM par les visiteurs médicaux, prescriptions de 20 à 80 %, est sans doute important.

Le Mediator a été retiré en Italie et en Espagne, mais pas en France. Servier a nié les complications, et reporté ou retardé les études complémentaires, etc.

**Mais comment faire porter à Servier seul l'indemnisation alors que la mission a clairement démontré un dysfonctionnement grave des agences :**

– autorisation de mise sur le marché sans que les experts ne remarquent que la molécule est proche de l'Isoméride, dérivé des amphétamines interdits ;

– le rôle des experts dans les commissions et leurs relations avec le laboratoire ;

– le non retrait du médicament après que le Pr Girard (DGS) l'a retiré des préparations officinales ;

– le retrait du médicament en Espagne et en Italie sans que l'agence ne s'en émeuve ;

– 17 signalements d'effets indésirables sans suite.

**Il ne paraît pas possible de dédouaner les agences et donc l'État** d'une part de la responsabilité de la mise sur le marché pendant trente ans d'un médicament inefficace ayant des effets néfastes. Si le médicament avait été retiré les malades et les décès auraient bien évidemment été moins nombreux.

Une répartition de la responsabilité 50 %-50 % pourrait paraître juste.

**Pour conclure, il reste à espérer que ce rapport ne finira pas dans un tiroir mais que des réformes prochaines permettront d'éviter qu'un nouveau drame ne se reproduise.**

---

**CONTRIBUTION DE M. JEAN BARDET**  
(Groupe de l'Union pour un Mouvement Populaire)

Avant de commencer cette contribution, je dois dire que je n'ai aucun conflit d'intérêt avec le laboratoire Servier. Ma connaissance du problème tient à ma profession de cardiologue, aux responsabilités que j'ai eues comme chef du service de cardiologie de l'hôpital Saint-Antoine à Paris, à ma lecture du rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) et aux auditions que j'ai suivies en tant que membre de la mission d'information de l'Assemblée nationale.

Pour un médecin, la mort est toujours un échec, et lorsque cette mort à une origine iatrogène, c'est un double échec.

Il ne fait de doute pour personne que le benfluorex a entraîné des morts, dont le nombre est encore controversé. Mais dans la mesure où l'efficacité de ce médicament est discutable, il s'agit d'un drame, justifiant pleinement son retrait du marché et on ne peut que regretter qu'il n'ait pas eu lieu plus tôt.

Ma pensée première va donc aux victimes et à leur famille qui bien évidemment doivent être indemnisées et les responsabilités doivent être clairement établies, ce qui est le rôle de la justice.

Pendant, le problème ne se pose pas de la même façon si le nombre de morts est de 3 comme l'affirme Servier, ce qui est bien évidemment faux, irresponsable et inacceptable, ou s'il est de 500 comme le disent les épidémiologistes, ou de 2 000 comme l'a annoncé la presse ou plus de 2 000 comme l'a dit devant la mission le Professeur Even.

Tout au long de la mission, j'ai essayé en posant des questions qui le plus souvent sont restées sans réponse, d'éclairer un certain nombre de points qui pour moi n'étaient pas évidents :

(1) la première porte bien évidemment sur le nombre de morts ;

(2) la seconde, sur les parentés chimiques, pharmacologiques, pharmacocinétiques du benfluorex avec d'autres molécules : les amphétamines, la fenfluramine (Pondéral), la dexfenfluramine (Isoméride) ;

(3) enfin, l'efficacité de la molécule en fonction de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) initiale et les modifications d'AMM au cours de l'exploitation commerciale par le laboratoire Servier, entre 1976 et 2009.

À toutes ces questions, il y a eu plus de « non-dits » que de « dits », chacun ayant sa « religion » avant que la mission n'ait donné ses conclusions.

Le travail de la mission a encore été rendu difficile par la publication d'autres rapports, plus ou moins auto-saisis ou officiels, qui ont été largement commentés dans la presse.

D'un coté, il y avait ceux qui savaient tout sur tout, « les chevaliers blancs ».

Dans la séance du 24 février 2011, le docteur Foucras a déclaré : « *Moi, je n'ai jamais prescrit de benfluorex !* » Bravo. Il nous a dit aussi qu'il n'était pas favorable aux vaccins. C'est sûr que dans ces conditions on ne risque pas de faire d'erreur.

Dans le même camp se classent ceux qui affirment de façon péremptoire « leur vérité scientifique ».

Le Professeur Even dans la séance du 27 avril affirme : « *2 000 morts, je suis persuadé que l'on dépassera ce chiffre* ».

Ce qu'il semble ignorer c'est que le travail de Catherine Hill porte sur 64 décès observés entre 2004 et 2007 et que l'extrapolation a déjà été faite pour la période totale !

Dans la séance du 12 mai, Mme Agnès Fournier dit : « *les valvulopathies donnent des morts subites* ». C'est vrai pour le rétrécissement aortique mais non pour les fuites, ce que donne le benfluorex.

Le Professeur Even a aussi dit que faire baisser la glycémie non seulement n'était pas une preuve de l'amélioration du diabète, mais que même normaliser la glycémie pouvait être une cause d'aggravation. Ce qui va à l'encontre des recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS). D'autres ont repris les mêmes allégations !

Pour pousser la logique à son terme, il faudrait retirer du commerce tous les médicaments antidiabétiques.

Le Professeur Even a encore affirmé : « *avant, le taux de cholestérol normal était de 3 grammes par litre, et sous la pression des laboratoires il a progressivement baissé jusqu'à 1,20 gramme, voire moins de 1 gramme* ».

De même le 24 février 2011 M. Lecompte (pharmacien) a dit : « *le métabolite actif du Mediator est l'Isoméride* ». L'argument évidemment peut avoir du poids puisque la toxicité de l'Isoméride a été reconnue, mais c'est faux, le métabolite actif est la norfenfluramine !

Toutes ces affirmations faites sous couvert de la renommée scientifique de leurs auteurs (renommée qui pour certains est d'ailleurs plus médiatique que médicale) peuvent avoir du poids lorsqu'elles sont assénées à un public non médical, friand de sensationnel, mais ne résistent justement pas à une véritable analyse scientifique.

À ces affirmations scientifiques, je pourrais ajouter les attaques directes sans aucune preuve faites par d'autres « chevaliers blancs » qui bien évidemment n'ont eu « eux » jamais de compromission avec personne.

Je pourrais citer M. Hirsch qui, dans la séance du 7 avril 2011, a dénoncé les médecins qui se faisaient offrir par les laboratoires des voyages avec leur famille, feignant d'ignorer la loi de 1993 ! Une façon de rejeter sa responsabilité sur les autres !

De l'autre côté, il y a ceux qui ne savaient rien, quelles qu'aient été leurs responsabilités, administratives ou politiques, pendant toute la période de ce drame, et qui n'ont été alertés qu'après la parution du livre du docteur Irène Frachon et le déferlement médiatique qui a suivi.

Je ne donnerai pas de noms, mais je vous renverrai aux séances du 27 et 28 avril 2011. C'est sûrement par erreur que la commission a souhaité faire ces auditions, car cela a été du temps perdu pour tout le monde !

Leur attitude me fait penser aux petits singes chinois qui mettent la main devant les yeux, les oreilles, la bouche : « *je n'ai rien vu, rien entendu, rien dit* ».

### **(1) Le nombre de morts**

C'est le livre au titre racoleur du docteur Irène Frachon qui a déclenché l'affaire du benfluorex : « *Mediator, combien de morts ?* ».

Mais le docteur Frachon prend bien garde de répondre à la question qu'elle pose.

Le rapport de l'IGAS ne donne pas non plus de chiffres, bien que consacrant un chapitre à ce sujet !

Les premiers chiffres ont été rapportés par l'épidémiologiste Mme Catherine Hill et ont été repris par une autre épidémiologiste le docteur Agnès Fournier à partir d'une enquête de la CNAM portant sur la période 2004-2007 et faisant état de 64 morts. En extrapolant ce chiffre à la période d'exploitation commerciale du médicament entre 1976 et 2009, on arrive à 500 morts.

Après le contre-rapport du Professeur Acar qui a analysé, avec une extrême précision et extrêmement de rigueur, tous les dossiers des morts recensés, et que la commission a auditionné le 12 mai 2011, Mme Fournier a admis que le nombre de morts n'était peut-être que de 350, mais a ajouté que c'était du même ordre d'idées ! Elle a aussi écrit : « *ce genre d'arguments ne devrait pas être tenu, car ils ne font que renforcer le laboratoire Servier* » ! Voilà une belle démonstration d'impartialité!

La presse, sans fondement à mon avis, s'est faite l'écho de 1 000, voire 2 000 morts. Le Professeur Even a affirmé que c'était sûrement plus de 2 000.

Les différents médecins et chirurgiens que nous avons auditionnés nous ont dit qu'à titre personnel, il n'en avait jamais vu ou très peu. Le Professeur Gandjbakhch, dans son audition du 27 avril 2011, dans un exposé très brillant accompagné de projections, nous a montré l'aspect très caractéristique des valvulopathies médicamenteuses qu'on ne pouvait pas confondre avec des valvulopathies d'autre origine.

Le Professeur Tribouilloy d'Amiens a été chargé de collecter tous les cas actuellement recensés de patients ayant pris du benfluorex et qui, depuis que le drame a éclaté, ont eu une échographie cardiaque, donc chez lesquels une insuffisance valvulaire a été recherchée systématiquement. Sur 200 patients pour lesquels, il a reçu un retour, 7 % ont une valvulopathie grade 1 ou 2, aucun grade 3 ou 4. Il nous a dit que pour détecter une valvulopathie grave il fallait 1 000 patients ayant pris du benfluorex.

En prenant ce chiffre, 1 000 patients pour observer une valvulopathie grave, 1 patient sur 2 opéré, 1 000 morts dont 500 opérés et une mortalité de 10 %, il faudrait que 10 000 000 de patients aient pris du Mediator pendant plus de trois mois, chiffre que personne ne retient !

Une approche plus scientifique pour savoir exactement le nombre de morts chirurgicaux liés au benfluorex serait de reprendre tous les patients opérés, en étudiant le

compte rendu opératoire et l'examen anatomique aussi bien macroscopique que microscopique. Le Professeur Gandjbakhch, nous a dit que c'était possible et qu'il était d'accord pour que ce soit fait à l'Institut de cardiologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, si on lui en donnait les moyens matériels.

### **(2) Les preuves de la toxicité du benfluorex**

La principale argumentation de la toxicité du benfluorex qui aurait dû entraîner son retrait de la commercialisation beaucoup plus tôt est : « *le benfluorex dérive de la molécule d'amphétamine, comme la dexfenfluramine (Isoméride), donc sa toxicité est la même* ».

En fait, si l'affirmation a le mérite d'être simple et permet de couper court à toute discussion, il existe un certain nombre de points dont les réponses données par les personnes auditionnées n'ont pas permis, du moins pour moi, de vraiment éclairer la mission.

Une amphétamine peut-elle être modifiée pour ne plus avoir de propriétés amphétaminiques ?

Pourquoi, si les deux molécules de dexfenfluramine (Isoméride) et de benfluorex (Mediator) sont identiques ou du moins très comparables, l'une donne principalement des hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) et l'autre des valvulopathies ?

Aucune réponse !

La pharmacocinétique montre que le benfluorex et la dexfenfluramine ont tous les deux le même métabolite actif, la norfenfluramine. Mais à la question pourquoi les quantités de ce métabolite ne sont pas les mêmes dans les urines avec le benfluorex (2 %) et la dexfenfluramine (7,4 %) (rapport de l'IGAS § 433)...

### **(3) L'efficacité du benfluorex**

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été modifiée à plusieurs reprises au cours de la période d'exploitation du produit. C'est là le point le plus faible du dossier et il faudra que la justice se prononce.

Dans ce domaine, il faut souligner que le laboratoire Servier n'a jamais enfreint les règles de l'AMM même s'il a fait jouer à son profit le manque d'efficacité et le laxisme des agences.

Le benfluorex avait-il une efficacité dans le diabète type II ? C'est toute la polémique développée autour du rapport Moulin.

Le dernier point à évoquer est celui de la responsabilité ou des responsabilités. Ce n'était pas le but de la mission et l'affaire est maintenant entre les mains de la justice.

Servier bien évidemment est *a priori* le premier responsable si l'enquête montre qu'il a fourni aux agences des renseignements volontairement faux et mensongers.

Il faut aussi faire la part de la place que le laboratoire Servier a au sein de l'industrie pharmaceutique en France. Il a souvent été posé des questions sur ce que certains ont appelé « le système Servier ».

Il est regrettable que le docteur Chiche qui a signalé à Marseille un cas d'insuffisance aortique, le 10 décembre 1999, n'ait pas souhaité être entendu par la mission, car ces pertes de mémoire (IGAS § 586) sont pour le moins étonnantes.

Le deuxième responsable, c'est les différentes agences. Certes, elles ont pu être trompées par Servier, mais leur rôle est justement de faire la part des choses, autrement ce sont de simples chambres d'enregistrement.

En particulier, pourquoi le benfluorex a-t-il été interdit dans les préparations magistrales en 1995 et non pas dans les spécialités pharmaceutiques, (rapport IGAS § 326) ? Il semble y avoir là une incohérence grave.

Il est vrai qu'un certain nombre de compléments d'enquête ont été demandés à Servier qui soit ne les a pas fournis, soit a mis des années à les fournir.

Le rôle des agences est aussi de suivre et d'exiger que les études qu'elles demandent soient suivies d'effet.

Enfin, on ne peut exclure la responsabilité des prescripteurs. Les médecins ont le droit de faire des prescriptions hors AMM, mais dans ce cas ils doivent le préciser sur l'ordonnance.

On estime que le Mediator a été prescrit entre 20 à 80 % hors AMM. Pourquoi ? Publicité non écrite faite par les visiteurs médicaux ? Bouche à oreille ?

Le but de cette mission était que le drame du benfluorex ne puisse plus se renouveler.

À mon avis, il ne s'agit pas de changer fondamentalement notre système mais d'en rendre les acteurs plus efficaces et vigilants.

Le problème des experts a aussi été posé avec là aussi beaucoup d'*a priori* et beaucoup de « chevaliers blancs ».

Les experts compétents sont rares et le fait qu'un expert travaille pour l'industrie pharmaceutique ne veut pas dire qu'il est « vendu » à l'industrie pharmaceutique et qu'il ne puisse pas donner un avis libre et indépendant.

Professeur Jean Bardet, député du Val-d'Oise.

---



## CONTRIBUTION DE M. ROLAND MUZEAU

(au nom des membres du Groupe de la Gauche démocrate et républicaine)

Le drame du Mediator a mis en lumière les profondes faiblesses dont souffre notre système sanitaire en matière de mise sur le marché et de surveillance des médicaments :

– tout le long de la chaîne décisionnelle, c’est toujours aux laboratoires pharmaceutiques, et non aux patients, que le doute profite ; en effet, comme le rappellent les inspecteurs de l’IGAS, la mise sur le marché des médicaments « *est conçue comme une sorte de droit qu’aurait l’industrie pharmaceutique à commercialiser ses produits, quel que soit l’état du marché et quel que soit l’intérêt de santé publique des produits en question* »<sup>(1)</sup> ; de surcroît, la réévaluation du rapport bénéfice/risque d’un produit de santé reste une procédure exceptionnelle et la décision de son retrait d’autant plus complexe et ralentie qu’elle exige de fortes certitudes scientifiques sur les risques encourus ;

– les agences sanitaires ont révélé leur incapacité à produire une expertise scientifique autonome par rapport à celle développée par les laboratoires sur les produits qu’ils commercialisent ; les auteurs du rapport de l’IGAS relatif au Mediator pointent ce problème en décrivant une AFSSAPS « *structurellement et culturellement dans une situation de conflit d’intérêt (...) par une coopération institutionnelle avec l’industrie pharmaceutique qui aboutit à une forme de coproduction des expertises et des décisions qui en découlent* »<sup>(2)</sup> ;

– notre système de pharmacovigilance a failli ; alors que le Mediator devait être mis sous surveillance officieusement depuis 1995 et officiellement depuis 1998 en raison de suspicions sur sa « *dangerosité potentielle* », il a fallu attendre 2009 pour que la suspension de sa commercialisation soit décidée, soit dix années après la découverte du premier cas à Marseille de valvulopathie imputable au Mediator ;

– notre politique de remboursement des médicaments manque de cohérence.

**Au terme des auditions de notre mission, il apparaît que le scandale sanitaire du Mediator est bien plus qu’une défaillance grave et ponctuelle de notre système de mise sur le marché et de suivi des médicaments. Aujourd’hui malheureusement, nous ne pensons pas que les décisions prises s’agissant du médicament le sont dans l’intérêt exclusif de la santé publique.**

*« Ce n’est pas aux firmes d’analyser les bénéfices et les risques de leurs produits. L’agence doit avoir son expertise interne [...] ce n’est pas aux experts de décider car par nature, ils sont liés à l’industrie pharmaceutique », plaide Dominique Maraninchi, directeur général de l’Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.*

**À la différence du rapporteur qui considère d’emblée « que les risques de renouvellement d’une pareille affaire sont heureusement des plus faibles » dans la mesure où « la réglementation du médicament a beaucoup changé depuis 1974, date à**

---

(1) IGAS, MORELLE (Aquilino), BENSADON (Anne-Carole), MARIE (Étienne), Rapport n° RM2011-001P I, p. XIV.

(2) IGAS, Rapport n° RM2011-001P I, op. cit., p. XIV.

*laquelle le Mediator a obtenu son autorisation de mise sur le marché », nous pensons que cette affaire révèle un mal plus profond auquel nous devons remédier, autrement que par des mesures de coordination entre les différents acteurs, agences spécialisées, direction d'administration centrale, sous peine de connaître dans les années à venir d'autres catastrophes du même type.*

*Si le rapport se penche sur l'indépendance des experts, il juge « dommageable de se priver de l'apport d'experts exerçant des fonctions en dehors de l'agence » et recommande non d'interdire l'existence de tout lien avec l'industrie pharmaceutique mais simplement d'en assurer la publicité, loupant ainsi l'occasion d'une vraie réforme.*

*Nous saluons l'utilité et la qualité des travaux menés dans le cadre de cette mission débouchant sur des préconisations partagées pour certaines ; néanmoins, nous regrettons vivement la trop grande modération du rapporteur vis-à-vis du rôle central des laboratoires pharmaceutiques, dont l'influence reste forte vis à vis des autorités de santé et des professionnels de santé.*

*L'attitude de l'industrie pharmaceutique, celle scandaleuse des Laboratoires Servier continuant de s'enfermer dans le déni systématique alors qu'ils sont directement responsables vis-à-vis des victimes comme du coût indûment supporté par l'assurance maladie, auraient mérité de vrais développements.*

*Les pouvoirs d'investigation restreints d'une mission d'information par rapport à ceux d'une commission d'enquête n'excusent pas ce manque. Comme ce fut le cas dans le cadre des missions parlementaires sur le drame de l'amiante, il était du devoir de la représentation nationale d'expertiser pleinement les causes ayant conduit à ce drame, de mettre en lisibilité pour l'expliquer la chaîne des responsabilités allant de l'abstention coupable des agences et de l'administration dans la prise de décision à leur anesthésie comme celle des médecins par la stratégie de camouflage des Laboratoires Servier.*

*Les propositions timides du rapporteur comme l'absence d'explications sur les responsabilités de chacun des acteurs de cette catastrophe sanitaire motivent notre abstention sur le rapport. Les députés communistes, républicains et du parti de gauche entendent néanmoins apporter une lecture singulière et les propositions suivantes sur le Mediator et la police du médicament.*

#### **I.- Une expertise sanitaire sous influence**

*L'incapacité des experts à s'interroger sur leurs pratiques, et notamment sur le fait que leurs liens d'intérêts avec les industriels de santé puissent altérer leur jugement, exprime éloquemment l'ampleur de l'emprise culturelle exercée par les laboratoires pharmaceutiques sur l'expertise sanitaire. Les pouvoirs publics, loin de tenter de remédier à la situation, l'ont aggravée : ainsi le Gouvernement a-t-il récemment décidé de faire reposer la totalité du financement de l'AFSSAPS sur les contributions versées par les laboratoires et singulièrement sur celles versées au moment du dépôt des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).*

*Pour remédier à la situation, il faut :*

*– modifier le circuit de financement des agences de telle sorte qu'elles ne soient plus directement liées aux industriels ;*

– recourir prioritairement à des experts sans liens d'intérêts dont le nombre de mandats sera limité ;

– faire entrer dans les instances décisionnelles des évaluateurs non médecins dépourvus de liens d'intérêts ;

– externaliser le recueil et le contrôle des déclarations des experts travaillant pour le compte des agences et des structures sanitaires en les confiant par exemple au Service central de la prévention de la corruption ;

– organiser la publicité des travaux des commissions des agences, notamment ceux de la commission d'autorisation de mise sur le marché, ceux de la commission nationale de pharmacovigilance et ceux de la commission de la transparence qui est chargée d'évaluer scientifiquement l'intérêt médical des médicaments pour proposer ou non leur remboursement par l'assurance maladie ;

– faire apparaître dans les comptes rendus des réunions de ces commissions les opinions et les votes minoritaires.

## **II.- Une pharmacovigilance dépassée**

Devant le nombre de plus en plus important de médicaments mis sur le marché qui, à près de 90 %, n'apportent rien de plus par rapport à la thérapeutique existante <sup>(1)</sup>, on comprend aisément que notre système de pharmacovigilance soit dépassé.

De surcroît, on constate que la chaîne du médicament accumule les faiblesses : c'est en fonction des études présentées par les fabricants que les produits sont appréciés en amont ; de la même façon leur suivi repose largement sur les études dites post-AMM, lesquelles sont aussi confiées aux titulaires des AMM <sup>(2)</sup>.

Pour ce qui concerne la notification des effets indésirables, elle est dans notre pays particulièrement faible : on l'évalue en effet à 5 % des cas avérés.

Pour permettre une meilleure sécurisation des médicaments, il faut :

– donner les moyens à l'AFSSAPS d'effectuer le cas échéant ses propres essais pré-AMM en la dotant d'une unité de pharmacologie clinique ;

– réintroduire l'obligation de réévaluation quinquennale des médicaments <sup>(3)</sup> ;

– retirer du marché les médicaments sous surveillance qui n'apportent aucune amélioration du service médical rendu (liste des 76 médicaments) ;

– évaluer les médicaments en fonction de l'arsenal thérapeutique existant en rendant obligatoires les essais comparatifs ; œuvrer pour que cela devienne aussi la règle dans le cadre de l'octroi de l'AMM au niveau européen ;

---

(1) Environ 90 % des produits de première inscription n'apportent aucune amélioration du service médical rendu ; voir les rapports annuels de la Haute Autorité de santé ; par ailleurs le professeur Even considère que la moitié des 5 000 médicaments disponibles dans notre pays est inutile et présente des risques.

(2) Depuis 2004, sur 126 études post-AMM prescrites, seules 19 % ont été achevées.

(3) Cette obligation a été supprimée au moment de la transposition dans notre droit de la directive européenne 2004/27/CE sur le médicament.

– n’accepter au remboursement que les médicaments ayant une balance bénéfique/risque supérieure à celles des produits déjà sur le marché<sup>(1)</sup> ;

– faire renaître l’Observatoire national de la prescription, lequel aura pour mission de suivre les prescriptions, y compris celles qui sont délivrées hors AMM ; les données recueillies ne pourront être utilisées à des fins commerciales ;

– sanctionner les industriels qui ne produisent pas en temps voulu les essais post-AMM qui leur ont été demandés ;

– sensibiliser les médecins, les pharmaciens et les patients à la notification des effets indésirables des médicaments ;

– mettre en place un plan de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse ;

– protéger les lanceurs d’alerte.

### **III.- Des prescripteurs désinformés**

De la formation initiale des médecins jusqu’à la mise en œuvre de leur développement professionnel continu, les laboratoires pharmaceutiques sont omniprésents : ils proposent aux étudiants des bourses, organisent pour eux des concours blancs, les rencontrent dans les hôpitaux... Une fois installés, ils leur adressent des visiteurs médicaux au prétexte de leur donner des informations sur leurs produits – information qu’il conviendrait de qualifier dans ces circonstances d’information promotionnelle et qui a un impact indéniable sur les prescriptions – ou encore les invitent à des colloques.

Un rapport de l’IGAS en 2007 relatif à l’information des médecins généralistes estimait que la quasi-totalité des informations qui parviennent aux prescripteurs sur le médicament provenait des fabricants eux-mêmes et appelait les pouvoirs publics à réagir en procédant à un « désarmement promotionnel »<sup>(2)</sup>. Force est de constater que cet appel est resté sans réponse.

S’il faut reconnaître que le drame du Mediator aura au moins eu le mérite d’augmenter le nombre de lecteurs de la revue indépendante « *Prescrire* », il ne faut pas pour autant oublier que le reste des publications médicales consultées par les praticiens demeurent liées à l’industrie pharmaceutique car elles sont dépendantes des revenus publicitaires.

Enfin, on remarque que l’article 26 de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 (dite loi « Kouchner »)<sup>(3)</sup>, qui impose aux professionnels de santé de déclarer leurs liens d’intérêts lorsqu’ils s’expriment publiquement, n’est toujours pas respecté.

Devant cette situation inquiétante, nous proposons :

– de revenir à une application plus stricte de la loi n° 93-121 portant diverses mesures d’ordre social du 27 janvier 1993 - dite loi « anti-cadeaux » - en supprimant les exceptions qui y ont été apportées (avantages prévus par conventions passées entre les

---

(1) Ce qui implique l’abrogation de l’article R. 163-5-1-2° du code de la sécurité sociale.

(2) IGAS, BRAS (Pierre-Louis), RICORDEAU (Pierre), ROUSSILLE (Bernadette), SAINTOYANT (Valérie), L’information des médecins généralistes sur le médicament, septembre 2007.

(3) Codifié à l’article L. 4113-3 du code de la santé publique.

membres de ces professions médicales et des entreprises ainsi que les hospitalités offertes, de manière directe ou indirecte, lors de manifestations de promotion) ;

– d’interdire (sauf pour des cas très spécifiques) aux industriels d’entrer en contact avec les étudiants en médecine et de leur fermer la porte des hôpitaux ;

– de former les étudiants en médecine à la « lecture critique » de telle sorte qu’ils soient, une fois en exercice, capables de décrypter l’information qui leur parvient et d’apprécier sa qualité ;

– de diffuser en direction des prescripteurs une information neutre et étayée, laquelle devra être prise en charge par la Haute Autorité de Santé ;

– de donner les moyens aux médecins de remplir leurs obligations en matière de développement professionnel continu (DPC) sans recourir aux formations financées par l’industrie pharmaceutique qui ne seront plus considérées comme « validantes » ;

– d’abaisser le plafond de la surface publicitaire permettant aux journaux médicaux de bénéficier des avantages réservés aux services de presse ;

– de sanctionner les professionnels de santé et les médias qui n’appliquent pas l’article 26 de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002.

#### **IV.- Des patients abandonnés à leur sort**

Nos concitoyens sont, avec les Américains, les premiers consommateurs au monde de médicaments. On estime dans notre pays à 150 000 le nombre d’hospitalisations annuelles liées à des accidents médicamenteux et de 13 à 18 000 le nombre de morts provoquées par des médicaments.

S’il faut rappeler que ces derniers sont majoritairement prescrits et que de ce fait ils ne sont pas des produits de consommation comme les autres, il faut bien constater qu’ailleurs, là où l’on en consomme plus modérément, les patients n’en sont pas pour autant moins bien soignés.

Par ailleurs, alors que les stratégies des laboratoires pharmaceutiques tendent à se rapprocher des patients par le biais de l’éducation thérapeutique ou encore de la création de toutes pièces d’associations de malades - que l’on peut qualifier dans ces circonstances de « faux-nez » de l’industrie pharmaceutique – il semble urgent pour les pouvoirs publics d’assurer l’information des patients ainsi que leur protection.

Pour ce faire, nous proposons :

– de prévoir des autocollants à apposer sur les boîtes de médicaments faisant l’objet d’un suivi particulier ;

– de sensibiliser les patients aux pratiques responsables en matière de médicaments ainsi qu’aux thérapies non médicamenteuses ;

– d’aménager l’entrée des associations de malades et d’usagers indépendantes de l’industrie pharmaceutique dans les procédures d’autorisation de mise sur le marché ;

– d’exiger des associations de malades et d’usagers qu’elles rendent publiques dans leur entièreté leurs sources de financement ;

– d’empêcher l’industrie pharmaceutique d’entrer en contact direct ou indirect avec les malades au prétexte de leur apporter un soutien dans le cadre de l’éducation thérapeutique ;

– de créer un fonds unique et pérenne qui permette d’indemniser intégralement les victimes d’accidents médicamenteux à la hauteur du préjudice subi et des soins qui en découlent ;

– d’introduire dans notre droit les actions de groupe de telle sorte que les victimes d’accidents médicamenteux puissent mutualiser leurs moyens pour se défendre.

---

**CONTRIBUTION DE M. GÉRARD BAPT, PRÉSIDENT DE LA MISSION,  
M. JEAN-LOUIS TOURAINE ET M. JEAN MALLOT**  
(membres du groupe SRC)

- **Un rapport qui affiche la volonté de restaurer la confiance dans le système de santé et dont les propositions esquissent un début de réforme mais ne sont pas à la hauteur de la gravité de la crise**

La création de cette mission parlementaire a été décidée à la demande de notre groupe, à la suite du scandale sanitaire provoqué par le maintien pendant plus de trente ans sur le marché d'un médicament dangereux : le Mediator. Cette affaire digne d'un roman policier a provoqué un séisme dans le monde de la santé. Les pouvoirs publics ont été forcés de réagir devant l'ampleur de la crise de confiance et pour prendre en charge les victimes. La justice est également saisie, les Laboratoires Servier étant accusés de tromperie aggravée et mise en danger de la vie d'autrui.

La question « *Mediator : combien de morts ?* », titre du livre d'Irène Frachon, se pose inévitablement dès l'introduction de ce rapport car ce débat est revenu tout au long des auditions. Ce livre (qui relate à quel point il a été difficile pour ce médecin de donner l'alerte et d'arriver à obtenir le retrait de ce médicament du marché) a permis de prendre conscience de l'ampleur de la crise, relayé notamment par la presse, par la revue « *Prescrire* » et aussi le président de la mission Gérard Bapt, qui a obtenu que l'AFSSAPS demande une étude de mortalité à la CNAMTS.

On estime que ce médicament a fait entre 500 et 2 000 morts, 5 millions de personnes l'ont pris. Il faut donc comprendre comment on a pu en arriver là. De cette histoire terrible, les politiques, les autorités sanitaires doivent tirer les leçons, toute la durée de vie d'un médicament doit pouvoir être mieux surveillée **car la confiance dans le système de santé dans son ensemble est remise en cause.**

Un récent sondage TNS-SOFRES a témoigné de cette perte de confiance de la part de la population, puisque seulement à peine 2 % des personnes interrogées ont déclaré faire confiance aux autorités sanitaires...

Le maintien du Mediator aussi longtemps sur le marché a démontré que les pratiques commerciales des laboratoires entraînaient des dysfonctionnements dans la sécurité sanitaire et que l'intérêt public n'a pas primé dans le fonctionnement d'un système puisque les alertes nombreuses sont restées sans réponse.

En matière d'alerte sur ces risques, un premier travail parlementaire important a été effectué dans le cadre de la MECSS : le rapport de Catherine Lemorton rendu public en 2008, qui contenait plus de 90 propositions, avait alerté sur la nécessité de réformer « *la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments* ». Depuis, des amendements importants pour la réforme du système et issus de ces propositions ont été déposés mais toujours rejetés par la majorité.

L'objet de cette mission n'était pas de refaire l'enquête de l'IGAS réalisée entre le 29 novembre 2010 et le 15 janvier 2011 qui a reconstitué précisément la chaîne des

événements et des décisions intervenues entre l'autorisation de mise sur le marché du médicament en 1974 et son retrait en novembre 2009 suite à la décision de la commission d'AMM. **Ses constats sont implacables concernant la volonté délibérée des Laboratoires Servier de cacher la réalité pharmacologique de ce médicament qui s'est révélé un puissant anorexigène**, et à quel point les agences sanitaires ont été « *roulées dans la farine* » selon les propres termes des inspecteurs de l'IGAS.

Une deuxième enquête se termine sur la question de la réforme des agences, et de son côté le ministre de la santé a organisé des Assises du médicament au terme desquelles il présentera une proposition de réforme.

Néanmoins une mission parlementaire était nécessaire pour analyser les défaillances du système et proposer des modifications, afin de s'assurer qu'il n'y aura plus jamais aucun autre drame de l'ampleur du Mediator.

Le groupe SRC a contribué activement aux travaux de la mission, d'autant plus que le président de la mission a été l'un des premiers à tirer la sonnette d'alarme à la suite du livre d'Irène Frachon et des nombreuses alertes diffusées par la revue « *Prescrire* », publication indépendante en matière d'information médicale. Le rapporteur a accepté d'intégrer certaines demandes de modifications des députés SRC, notamment la nécessité de mettre en place un véritable mécanisme d'action de groupe qui permettrait aux associations de victimes d'ester en justice de manière plus efficace, car les malades sont bien souvent très démunis et affaiblis ; il leur est donc très difficile d'affronter la puissance d'une firme pharmaceutique.

**Mais nous avons souhaité faire une contribution car ce rapport n'est pas satisfaisant : certaines propositions sont intéressantes mais très insuffisantes et quelques unes figuraient déjà dans le rapport de la MECSS.** Certaines sont très contestables ; par exemple la proposition 48 confond l'éducation thérapeutique et l'information grand public en prenant l'exemple des antibiotiques ; la proposition 50 met sur le même plan les abus et les trafics de médicaments alors que le problème des médicaments falsifiés n'est même pas évoqué.

Les travaux de la mission ont montré à quel point la sécurité sanitaire est un maillon déterminant dans le bon fonctionnement de tout le système de santé ; les professionnels de ce secteur exercent un métier difficile avec de lourdes responsabilités. Ces difficultés proviennent en partie **du fonctionnement des agences actuelles qui est proche d'un stade « artisanal », comparé à celui des industries du médicament, particulièrement en matière de promotion de leurs produits. Il convient donc de prendre des mesures fortes pour faire passer ces agences et la sécurité sanitaire au niveau des exigences de santé publique que les citoyens de notre pays sont en droit d'attendre au 21<sup>e</sup> siècle.**

- **La réalité pharmacologique du Mediator a été masquée par les pratiques des Laboratoires Servier.**

S'il ne s'agissait pas pour la mission de refaire les travaux de l'IGAS, on peut souligner cependant que le rapport de la mission ne s'appuie pas suffisamment sur ses conclusions pourtant claires et étayées pour dénoncer en premier lieu les pratiques des Laboratoires Servier, qui ont masqué la réalité pharmacologique du Mediator. Il n'est pas acceptable pour les membres SRC de la mission de se contenter de renvoyer sur la justice comme le fait le rapporteur. Le politique doit tirer les leçons de ce qui s'est passé, au moment où Lucy Vincent, directrice de la communication de Servier, siège encore au conseil d'analyse sociétale auprès du Premier ministre.

Établir le nombre de morts a été une question récurrente tout le long des travaux mais au-delà du comptage, c'est bien la dangerosité de ce médicament qui pose question. Ce médicament dont la molécule appelée benfluorex est un puissant anorexigène, responsable d'une maladie mortelle, a été prescrit à 5 millions de personnes, dont la moitié l'ont pris pendant 3 ans.

Les réserves émises par le rapport minimisent le rôle des laboratoires. Les propositions qui sont nombreuses ne prennent pas la mesure des pratiques inacceptables de l'industrie pharmaceutique pour maintenir un médicament sur le marché. La question de la prise en compte tardive des alertes à cause de ces pratiques et la prégnance dans tout le système des conflits d'intérêts nécessitent de prendre rapidement des mesures bien plus fortes que celles préconisées dans le rapport pour que le changement qui s'est engagé ne soit pas stoppé en chemin.

Comment ne pas rappeler les propos échangés entre le Président de la République et Jacques Servier lors de sa décoration de la Légion d'honneur en 2009, ce dernier se plaignant des contrôles excessifs et des normes auxquelles les laboratoires devaient se « plier », freinant ainsi leur développement...

- **Les faiblesses incompréhensibles du système de pharmacovigilance**

Le rapport tend à présenter les faiblesses désormais médiatisées du système de pharmacovigilance comme si elles avaient été révélées par l'affaire du Mediator.

Il est vrai que l'on a pu voir au fil des auditions à quel point les Laboratoires Servier ont constamment œuvré pour freiner toute réévaluation de la balance bénéfices/risques du Mediator.

Pourtant ces faiblesses du système étaient connues depuis les rapports d'audits externes de l'IGAS, de la Cour des comptes, du rapport Girard. Le rapport de la MECSS en 2008 s'appuyait sur celui de la Cour des comptes qui était édifiant sur les failles du système.

L'éclatement et le cloisonnement entre les différents acteurs publics de la chaîne du médicament, un système de commissions paralysées par le nombre de dossiers et des circuits de décisions ralentis par des demandes répétées de nouvelles études, tout cela aurait pu être corrigé mais cela n'a pas été une priorité des politiques menées. L'absence de prise de conscience de la gravité des ces dysfonctionnements explique pourquoi les ministres n'ont jamais eu l'information d'un risque sanitaire pour le Mediator avant la décision de suspension en 2009.

Si l'on doit améliorer l'information des politiques, la proposition 14 de réunions régulières des responsables d'agences, des commissions, de la CNAM et du ministère va dans le bon sens. Mais la 16 n'est pas acceptable car elle propose de donner au ministre la possibilité de maintenir le remboursement d'un médicament avec un service médical rendu insuffisant.

D'autre part, il convient de bien différencier la politique en matière de prix et la question de la balance bénéfices/risques d'un médicament. Contrairement au rapporteur, nous pensons que si l'outil du « déremboursement » peut influencer sur la consommation et la prescription, lorsque cette balance est négative il faut retirer le médicament et non le dérembourser. Pour cela, il faut agir au niveau européen car en l'état actuel de la législation, si l'on ne peut pas par exemple retirer l'AMM d'un médicament autorisé au niveau

européen, on peut la suspendre comme dans le cas du Mediator en attendant la décision de retrait au niveau européen.

D'autres préconisations du rapport en la matière doivent être suivies d'effets rapidement, d'autant plus que certaines ont déjà été formulées, comme le fait d'obliger les laboratoires à informer les autorités sanitaires françaises lorsqu'ils retirent un produit en France de leur propre initiative.

- **Il faut des moyens et une réelle volonté politique pour mieux lutter contre les conflits d'intérêts et aller plus loin qu'une simple amélioration de la transparence.**

Sur ce point les propositions du rapport sont largement insuffisantes, que ce soit pour garantir l'indépendance des experts ou celle des professionnels de santé.

Nous rappelons que notre groupe a déposé plusieurs fois des amendements pour mieux lutter contre les conflits d'intérêts dans le domaine de la santé : nous avons même proposé un amendement à la loi HPST pour établir un « Sunshine Act » à la française ; Mme Bachelot, ministre de la santé de l'époque, n'en a pas voulu.

On ne peut se contenter de laisser les ordres professionnels gérer les déclarations de conflits d'intérêts, même en les mettant à disposition du public. La déclaration des ces conflits d'intérêts doit devenir la règle également pour les ministères et les agences.

Il faut créer une instance indépendante pour gérer les déclarations et diminuer les conflits d'intérêts ; c'est un point essentiel si on ne veut plus une autre affaire Mediator. Le rapporteur propose la mise en place d'une cellule déontologique ; il faut là aussi aller bien plus loin.

Il convient aussi de prévoir des sanctions pénales en cas de non déclaration des conflits d'intérêts ; le groupe SRC l'a proposé dans le cadre d'un amendement à la proposition de loi Fourcade.

- **Garantir les conditions de la mise sur le marché et de l'évaluation régulière des médicaments**

Les propositions concernant le système d'autorisation de mise sur le marché comportent des propositions en matière de réévaluation qui doivent être renforcées si l'on veut avoir un système suffisamment réactif au moindre signal et indépendant.

Dès l'autorisation de mise sur le marché, il convient de prévoir la prise en compte d'études qui ne soient pas uniquement issues des laboratoires, et prendre en ligne de compte la classification pharmacologique, ce qui a manqué dans le cas du Mediator.

- **Prescriptions hors AMM : obliger et non encourager les laboratoires à demander une extension d'indications**

La question des prescriptions hors AMM a fait l'objet de nombreux débats puisque le Mediator a été prescrit de manière extensive pour perdre du poids dans le cadre de régimes sans aucun lien avec le diabète. Il convient de tout faire pour que cela ne se reproduise plus et que les prescriptions hors AMM soient mieux réglementées. Les interdire ne semble pas la bonne solution car parfois on découvre une nouvelle indication thérapeutique d'un médicament, en dehors des indications initiales de prescription.

- **Les médecins : leur formation initiale et continue doit être indépendante des laboratoires ; ils doivent être un maillon efficace dans le signalement des alertes.**

La question de la formation et de l'information des médecins est primordiale ; elle est en partie liée au problème des conflits d'intérêts ; c'est malheureusement devenu une formule incantatoire qui n'est toujours pas suivie d'effets.

Nos concitoyens, avec le scandale du Mediator, ont pu mesurer la faiblesse de l'information des médecins en matière de médicament : seules quelques revues comme « *Prescrire* » sont indépendantes et ne vivent pas grâce à la publicité des laboratoires...

Faut-il rappeler notre demande réitérée de promouvoir et d'améliorer la base thériaque, seule source indépendante d'information en matière de médicaments ?

La réforme de la formation continue devient urgente, et la question de son financement doit être posée clairement. Si l'on veut garantir l'indépendance, il faut réfléchir à un financement public.

Les médecins de premier recours participent en réseau à la surveillance des médicaments et au système d'alerte en lien direct avec les centres régionaux de pharmacovigilance, avec une procédure simple adaptée à leur pratique.

Les visiteurs médicaux sont chargés de la promotion des médicaments par les laboratoires, et même avec la charte déontologique, on ne doit pas compter sur eux pour diffuser une information objective ; celle-ci doit être faite pas les délégués de l'assurance maladie dont il faudrait valoriser et renforcer les missions auprès des médecins.

Ce point pourtant essentiel nous amène à déplorer la proposition du rapporteur qui préconise une meilleure formation de ces visiteurs médicaux, dont les postes sont d'ailleurs réduits de plus en plus par les laboratoires. Il y a un exemple récent, celui du Laboratoire Takeda qui a mis en place une prime d'intéressement pour ses commerciaux après l'annonce du retrait du marché de l'Avandia afin de promouvoir l'antidiabétique Actos, alors que celui-ci faisait l'objet d'une réévaluation des risques de cancer de la vessie...

**En conclusion il est urgent de réformer le système de sécurité sanitaire pour garantir à la population qu'il n'y aura plus d'affaire Mediator à l'avenir.**

La France s'est longtemps félicitée d'avoir une industrie du médicament importante. Si personne ne conteste cette importance, il faut bien distinguer les enjeux économiques des enjeux de santé publique. Il convient, à la lumière des leçons à tirer du Mediator, de remettre chacun à sa place et d'assurer la transparence des décisions, l'indépendance des experts, la formation des professionnels de santé. Chacun doit prendre sa part de responsabilité. Tout médicament a une balance bénéfices/risques : le tout étant de l'accepter en connaissance de cause, dans la transparence et uniquement s'il en vaut la peine pour guérir les malades. On ne pourra pas prévenir tous les risques ; il convient donc d'envisager sérieusement la prise en charge de l'indemnisation des victimes des effets indésirables de tous les médicaments, à l'instar du dispositif mis en place pour les victimes du Mediator. Ce sera un point essentiel si l'on veut restaurer la confiance.



## ANNEXE N° 1

### COMPOSITION DE LA MISSION

	<b>Groupe politique</b>
M. Gérard BAPT, président	SRC
M. Jean-Pierre DOOR, rapporteur	UMP
M. Jean BARDET	UMP
Mme Valérie BOYER	UMP
M. Jacques DOMERGUE	UMP
M. Jean LEONETTI	UMP
M. Arnaud ROBINET	UMP
M. Jean MALLOT	SRC
M. Jean-Louis TOURAINE	SRC
M. Maxime GREMETZ ( <i>jusqu'au 11 avril 2011</i> )	GDR
M. Roland MUZEAU ( <i>à partir du 6 mai 2011</i> )	GDR
M. Jean-Luc PRÉEL	NC



## ANNEXE N° 2

### LISTE DES PERSONNES AUDITIONNÉES

*(par ordre chronologique)*

- **Dr Irène Frachon**, médecin pneumologue au CHU de Brest, **Pr Grégoire Le Gal**, professeur de médecine interne au CHU de Brest, et **Mlle Flore Michelet**, pharmacienne
- **Dr Anne-Carole Bensadon**, **M. Étienne Marie**, et **Dr Aquilino Morelle**, membres de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS)
- **Pr Jean-François Bergmann**, professeur de médecine interne et thérapeutique à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, premier vice-président de la commission d'autorisation de mise sur le marché
- **Mme Arielle North**, ancien membre de la direction de l'évaluation du médicament de l'AFSSAPS, chargée des affaires réglementaires
- **Pr Jean-Michel Alexandre**, ancien directeur de l'évaluation de de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), ancien consultant des Laboratoire Servier
- **M. Jean Marimbert**, directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)
- **Mme Fabienne Bartoli**, directeur général par intérim, et **Pr Philippe Lechat**, directeur de l'évaluation des médicaments, de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)
- **M. Xavier Bertrand**, ministre du travail, de l'emploi et de la santé, et ancien ministre de la santé et des solidarités, **M. François-Xavier Selleret**, directeur-adjoint de cabinet, **Mme Christelle Ratignier**, conseillère technique, **Mme Isaure Mercier**, conseillère technique, et **Mme Gwladys Huré**, conseillère auprès du ministre pour la communication et la presse
- **Pr Gilbert Habib**, responsable du département de cardiologie et du laboratoire d'échocardiographie du centre hospitalier universitaire de la Timone à Marseille, et **Dr Marie-Josèphe Jean-Pastor**, pharmacologue au centre régional de pharmacovigilance de Marseille
- **Pr Christian Riché**, pharmacologue, responsable du centre régional de pharmacovigilance de Brest

- **Dr Anne Castot**, chef de service de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)
- **Dr Carmen Kreft-Jais**, responsable du département de pharmacovigilance de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS),
- **Équipe Hôpital Antoine Bécère** – **Pr Gérard Simonneau**, professeur d'université, chef de service, centre de référence de l'hypertension artérielle pulmonaire, **Pr Marc Humbert**, professeur des universités, praticien hospitalier dans le service de pneumologie et réanimation respiratoire, **Pr Olivier Sitbon**, service de pneumologie et réanimation respiratoire
- **Mme Catherine Hill**, épidémiologiste, directrice du service d'épidémiologie des cancers de l'Institut Gustave-Roussy à Villejuif, **Pr Bernard Bégaud**, pharmacologue, **Pr Lucien Abenhaïm**, épidémiologue, ancien directeur général de la santé, président de LA-SER (bureau d'études spécialisé dans l'évaluation des médicaments), et **Dr Hervé Le Louet**, responsable du département de pharmacovigilance, hôpital Henri Mondor, APHP
- **M. Noël Renaudin**, président du Comité économique des produits de santé (CEPS)
- **M. Claude Le Pen**, économiste, ancien membre de la commission de la transparence du ministère des affaires sociales
- **Pr Laurent Degos**, ancien président du collège de la Haute Autorité de santé (HAS)
- **Pr Jean-Luc Harousseau**, président du collège, **Pr Gilles Bouvenot**, président de la commission de la transparence, et **M. François Romaneix**, directeur, de la Haute Autorité de santé (HAS)
- **M. Éric Giacometti**, journaliste au *Parisien*, auteur du livre « la santé publique en otage »
- **Dr Philippe Foucras**, médecin généraliste, président de l'Association Formindep
- **Dr Yveline Frilay**, médecin généraliste, et **Dr Alain Braillon**, médecin des hôpitaux, désaffecté du CHU d'Amiens par le ministère de la santé
- **M. Dominique Lecompte**, pharmacien d'officine à Suresnes
- **Dr Françoise Haramburu**, médecin, responsable du centre, membre de la commission nationale de pharmacovigilance au centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux, et **Pr Marie-Christine Perault-Pochat**, présidente de l'Association française des centres régionaux de pharmacovigilance, responsable du centre régional de pharmacovigilance de Poitiers

- **Pr Jean-Louis Montastruc**, pharmacologue à Toulouse, membre de la commission nationale de pharmacovigilance, relecteur régulier de la revue *Prescrire*
- **Laboratoires Servier** – **Dr Jacques Servier**, président, **Dr Jean-Philippe Seta**, président opérationnel, **M. Christian Bazantay**, secrétaire général, **M. Pierre Schiavi**, directeur division scientifique pharmacologie et gériatrie, **M. Daniel Molle**, directeur Ardix Médical, **M. Denys Schutz**, directeur Biopharma, **Mme Patricia Maillère**, directeur des affaires pharmaceutiques mondiales, **Mme Marie-Noëlle Banzet**, directrice des affaires publiques, **Dr Emmanuel Canet**, président « recherche et développement », **M. Laurent Boussu**, responsable des risques et assurances, **Mme Corinne Moizan**, directeur chargée des relations parlementaires, et **Mme Lucy Vincent**, directeur général des affaires extérieures
- **Commission européenne** – **Mme Patricia Brunko**, chef d'unité, Unité produits pharmaceutiques, direction générale de la santé et des consommateurs, **Mme Irene Sacristan-Sanchez**, chef d'unité adjoint, unité produits pharmaceutiques, direction générale de la santé et des consommateurs, et **M. Noël Wathion**, chef d'unité, unité protection de la santé des patients, Agence européenne des médicaments
- **Dr Éric Abadie**, président du Comité des médicaments à usage humain à l'Agence européenne du médicament
- Table ronde :
  - **Les entreprises du médicament (LEEM)** (syndicat patronal des entreprises du médicament) – **M. Christian Lajoux**, président, **M. Philippe Lamoureux**, directeur général, ancien secrétaire général et directeur de l'Agence du médicament (1993-1997), ancien conseiller technique de Mme Martine Aubry, ministre de l'emploi et de la solidarité (1998-2000), ancien directeur-adjoint du cabinet de M. Bernard Kouchner, ministre de la santé (2001-2002), ancien directeur de l'Institut National de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), **Mme Muriel Carroll**, directeur des affaires publiques, et **Dr Catherine Lassale**, Directeur des affaires scientifiques
  - **Laboratoires internationaux de recherche (LIR)** – **M. Dominique Amory**, président, **Mme Sophie Kornowski-Bonnet**, vice-président, **M. Hervé Gisserot**, trésorier, et **Mme Agnès Soubrier**, directrice
  - **Association des groupes internationaux pour la pharmacie de recherche (AGIPHARM)** – **Mme Emmanuelle Quilès**, présidente, présidente de Pfizer France, **M. Cyril Titeux**, membre, président des laboratoires Janssen, et **Mme Florence Denonain**, conseillère technique, pharmacienne aux laboratoires Janssen

➤ Audition commune :

– **Mme Isabelle Adenot**, présidente, **M. Jean-Pierre Paccioni**, président du conseil central de la section B, et **Pr François Trivin**, vice-président du médicament, au Conseil national de l'ordre des pharmaciens

– **Dr Patrick Romestaing**, président de la section santé publique au Conseil national de l'ordre des médecins

➤ Table ronde :

– **Société européenne de cardiologie** – **Pr Michel Komajda**, président, chef de pôle à l'Institut de Cardiologie du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière

– **Société française de cardiologie** – **Pr Geneviève Derumeaux**, présidente

– **Collège national des cardiologues français** – **Dr Maxime Guenoun**, président, et **Dr Dominique Guedj-Meynier**, chargée de mission concernant la relation avec l'industrie pharmaceutique

– **Collège national de pharmacologie médicale** – **Pr Marc Bardou**, président du collège national de pharmacologie médicale, membre de la commission de la transparence, et **Pr Mathieu Molimard**, vice-président, ancien membre de la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé

➤ Table ronde :

– **Syndicat national des spécialistes des maladies du cœur et des vaisseaux** – **Dr Christian Zicarelli**, président, et **Dr Eric Perchicot**, secrétaire général

– **MG France** (syndicat de médecins généralistes) – **Dr Bernard Plédran**, trésorier adjoint

– **Confédération des syndicats médicaux français (CSMF)** – **Dr Jacques Niney**, vice-président de la CSMF, et **Dr Michel Combier**, président de l'Union nationale des omnipraticiens français (UNOF)

– **Syndicat national des jeunes médecins généralistes** – **Dr Alexandre Husson**, président, et **Dr Pierre Martin**, membre du syndicat

➤ Audition commune :

– **Pr Didier Houssin**, directeur général de la santé de mars 2005 à avril 2011, **Mme Isabelle Deloffre**, et **Mme Catherine Choma**, sous-directrice de la politique des pratiques et des produits de santé (PP) à la Direction générale de la santé (DGS)

– **Mme Hélène Sainte Marie**, ancien sous-directeur de la politique des produits de santé au ministère de la santé

➤ **Dr Bruno Toussaint**, directeur de la rédaction de la Revue *Prescrire*

➤ Table ronde :

- *Le Quotidien du médecin* – **Dr Gérard Kouchner**, directeur de la publication
- *Impact Médecine* – **M. Bruno Thomasset**, président, directeur de la publication, et **Dr Claudine du Fontenioux**, directeur général du groupe Impact médecine
- **Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé** – **Dr Alain Trébucq**, président, directeur général de GM Santé

➤ Table ronde :

- **Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)** – **M. Frédéric van Roekeghem**, directeur général, ancien directeur de cabinet du ministre de la santé M. Philippe Douste-Blazy (2004-2005), **Dr Hubert Allemand**, médecin
- **Union nationale des organismes d'assurance-maladie complémentaire (UNOCAM)** **M. Fabrice Henry**, président
- **M. Vincent Ravoux**, ancien directeur de l'Union régionale des caisses d'assurance-maladie (URCAM) de Bourgogne

➤ Audition commune :

- **Pr Roger Salamon**, président, et **Pr Isabelle Momas**, vice-président, du Haut conseil de la santé publique (HCSP)
- **Dr Françoise Weber**, directrice générale de l'Institut national de veille sanitaire (INVS)

➤ Table ronde :

- **Association d'aide aux Victimes du Mediator et de l'Isoméride (AVI)** – **Dr Dominique-Michel Courtois**, président
- **Association française des diabétiques** – **M. Gérard Raymond**, président
- **Association UFC-Que choisir** – **M. Gregory Caret**, directeur du département des études, et **M. Daniel Bideau**, administrateur
- **Association des victimes des accidents de médicaments** – **M. Georges-Alexandre Imbert**, président
- **Collectif interassociatif sur la santé (CISS)** – **M. Christian Saout**, président, de **Mme Mariannick Lambert** et de **Mme Marie-Solange Julia**

➤ Table ronde :

- **FNATH** – **M. Arnaud de Broca**, secrétaire général, et **M. Karim Felissi**, conseiller
- **European Aids Treatment Group (EATG)** – **M. Maxime Journiac**, représentant
- **Amalyste** – **Mme Sophie Le Pallec**, présidente

- **Dr Dominique Dupagne**, administrateur du site internet [www.atoute.org](http://www.atoute.org)
- Audition commune :
  - **M. Martin Hirsch**, ancien directeur de cabinet du secrétaire d'État chargé de la santé, ancien directeur de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
  - **M. Didier Tabuteau**, conseiller d'État, ancien directeur de cabinet du ministre de la santé, ancien directeur général de l'Agence du médicament, responsable de la chaire santé de Sciences-Po et du Centre d'analyse des politiques publiques de santé (Capps) de l'École des hautes études en santé publique
- **M. Benoit Bohnert**, ancien directeur de cabinet du ministre de la santé et **M. Jean Castex**, ancien directeur de cabinet du ministre de la santé
- **Mme Nelly Ameaume**, présidente, **M. Daniel Debetz**, **Mme Huguette Thomas** membres du conseil d'administration, et **Mme Régine Giannetti**, secrétaire, de l'Association des victimes du vaccin « hépatite B » (REVAHB)
- **Pr William Dab**, ancien directeur général de la Direction générale de la santé (DGS)
- **M. Jean-René Brunetière**, ancien directeur général de l'Agence du médicament
- **Dr Catherine Rey-Quinio**, chef de l'Unité pharmaco-toxico-clinique 2 à de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'autorisation de mise sur le marché et **M. Olivier Leblaye**, inspecteur à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)
- **Pr Patrick Vexiau**, chef de service de diabétologie à l'hôpital Saint-Louis à Paris
- **Pr Philippe Even**, pneumologue, professeur émérite à l'université Paris-Descartes, président de l'Institut Necker
- **M. Laurent Vallée**, directeur du Ministère de la justice et des libertés, direction des affaires civiles et du sceau, et **M. Lionel Benaïche**, magistrat, secrétaire général du Service, ancien responsable de la cellule de veille déontologique de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)
- **Pr Claude Le Feuvre**, premier vice-président de la Fédération française de cardiologie
- **Pr Philippe Moulin**, diabétologue-endocrinologue à l'hôpital Louis Pradel à Lyon

- **Pr Iradj Gandjbakhch**, professeur des universités, praticien hospitalier consultant, chirurgie cardiaque
- Audition commune :
  - **M. Gilles Duhamel**, ancien directeur de cabinet de la secrétaire d'État chargée de la santé
  - **Mme Emmanuèle Jeandet-Mengual**, ancien directeur de cabinet de la secrétaire d'État chargée de la santé
  - **M. Louis-Charles Viossat**, ancien directeur de cabinet du ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées
  - **M. Jean-Louis Buhl**, ancien directeur de cabinet du ministre de la santé
- Audition commune :
  - **M. Vincent Mahé**, ancien directeur de cabinet du ministre de la santé, des solidarités, de la sécurité sociale, des personnes âgées, des personnes handicapées et de la famille
  - **M. Georges-François Leclerc**, ancien directeur de cabinet de la ministre de la santé et des sports
  - **M. Olivier Le Gall**, ancien directeur de cabinet de la ministre de la santé et des sports
  - **M. Jean-Patrick Sales**, conseiller médical auprès de la ministre des solidarités et de la cohésion sociale, ancien directeur adjoint de cabinet
- **Pr Jean-Pierre Kantelip**, responsable du centre de pharmacovigilance de Besançon
- **Dr Philippe de Chazournes**, médecin de terrain, président de Med'Océan
- **Pr Emmanuel Weitzenblum**, ancien chef du service de pneumologie de l'hôpital de Hautepierre au CHU de Strasbourg
- **M. Jean-François Mattei**, ancien ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées (7 mai 2002 - 30 mars 2004)
- **M. Philippe Bas**, ancien ministre de la santé et des solidarités (26 mars 2007 – 15 mai 2007)
- **M. Hervé Gaymard**, ancien secrétaire d'État à la santé et à la sécurité sociale (7 novembre 1995 – 2 juin 1997)
- **Mme Élisabeth Guigou**, ancien ministre de l'emploi et de la solidarité (18 octobre 2000 – 6 mai 2002)

- **M. Bernard Kouchner**, ancien ministre de la santé et de l'action humanitaire (2 avril 1992 – 30 mars 1993), ancien secrétaire d'État chargé de la santé (4 juin 1997 – 17 novembre 1998), ancien secrétaire d'État chargé de la santé et de l'action sociale (17 novembre 1998 - 7 juillet 1999), ancien ministre délégué à la santé (6 février 2001 – 6 mai 2002)
- **M. Philippe Douste-Blazy**, ancien ministre délégué à la santé (30 mars 1993 – 11 mai 1995), ancien ministre de la santé et de la protection sociale (31 mars 2004 – 29 novembre 2004), ancien ministre des solidarités, de la santé et de la famille (29 novembre - 31 mai 2005)
- **Mme Martine Aubry**, ancien ministre de l'emploi et de la solidarité (4 juin 1997 – 18 octobre 2000)
- **M. Jacques Barrot**, ancien ministre de la santé et de la sécurité sociale (4 juillet 1979 – 21 mai 1981), ancien ministre du travail et des affaires sociales (17 mai 1995 – 2 juin 1997)
- **Mme Roselyne Bachelot-Narquin**, ancien ministre de la santé, de la jeunesse et des sports (18 mai 2007 – 18 mars 2008), ancien ministre de la santé, de la jeunesse des sports et de la vie associative (18 mars 2008 – 12 janvier 2009), ancien ministre de la santé et des sports (12 janvier 2009 – 13 novembre 2010)
- Table ronde :
  - **AXA – M. Philippe Rocard**, directeur général d'AXA corporate solutions
  - **Mutuelle d'Assurances du Corps de Santé Français (MACSF) – M. Nicolas Gombault**, directeur général adjoint
  - **Fédération française des sociétés d'assurance (FFSA) – M. Jean-François Lequoy**, délégué général, **M. Stéphane Pénét**, directeur des assurances de biens et de responsabilité, et **Mme Ludivine Azria**, attachée parlementaire
- Table ronde :
  - **Dr Mahmoud Zureik**, directeur de recherche à l'INSERM
  - **Dr Agnès Fournier**, épidémiologiste à l'INSERM
  - **Pr Jean Acar**, ancien chef de service de cardiologie hôpital Tenon
- **M. Jean Massot**, commissaire en charge des questions de santé, et **Mme Daniela Parrot**, juriste au service des affaires juridiques, à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)
- **M. Xavier Bertrand**, ministre du travail, de l'emploi et de la santé, ancien ministre de la santé et des solidarités

- **Pr Dominique Maraninchi**, directeur général, et **M. François Hébert**, directeur général adjoint, de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)
- **Dr Philippe Duneton**, ancien directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)
- **Pr Christophe Tribouilloy**, chef de service cardiologie au CHU d'Amiens







## ANNEXE N° 4

### CHRONOLOGIE DES ÉVÉNEMENTS LIÉS AU MEDIATOR EN FRANCE ET À L'ÉTRANGER

DATES	FRANCE	ÉTRANGER
Mars 1971		L'Organisation mondiale de la santé (OMS) publie, dans sa chronique OMS volume 25 n° 3 de mars 1971, la DCI « <i>benfluorex</i> » qu'elle a attribuée au composé SE780 des Laboratoires Servier.
16 juillet 1974	Arrêté du ministère chargé de la santé autorisant la mise sur le marché du benfluorex dans les indications suivantes :  - troubles métaboliques glucido-lipidiques athérogènes ;  - troubles du métabolisme des lipides ;  - troubles du métabolisme des glucides	
1 <sup>er</sup> septembre 1976	Commercialisation du benfluorex (Mediator).	
1977		Les Laboratoires Servier déposent un dossier auprès des autorités sanitaires belges.
24 novembre 1978		Le responsable de l'Inspection générale de la pharmacie belge fait part de son refus de commercialiser le Mediator en Belgique « <i>les nouvelles données cliniques fournies (...) ne permettent pas de considérer que le produit exerce une activité hypolipémiante (qui réduit le taux de graisse dans le sang) ou hypoglycémiant (qui réduit le taux de sucre)</i> ».
Juin 1985	Demande de validation des indications dans le cadre de la première tranche de la procédure de validation.	
22 avril 1987	Validation de l'indication comme « <i>adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycémies</i> » (l'indication relative au diabète n'est pas retenue).	
20 mai 1987	Le comité technique de pharmacovigilance (CTPV) décide l'ouverture d'une enquête officielle sur la dexfenfluramine (Isoméride),	

	pour des effets indésirables divers.	
<b>Janvier 1990</b>	Demande de validation à l'appel de la 8 <sup>ème</sup> tranche « endocrinologie » pour l'indication : « <i>en association au régime dans le diabète non-insulinodépendant avec surcharge pondérale et/ou hyperinsulinisme</i> ».	
<b>24 octobre 1991</b>	La dexfenfluramine (Isoméride) est sous surveillance officielle de la pharmacovigilance.	
<b>14 mai 1992</b>	La fenfluramine (Ponderal) est sous surveillance officielle de la pharmacovigilance.	
<b>Janvier 1993</b>	Création de l'Agence du médicament.	
<b>1995</b>	La revue <i>Prescrire</i> demande le retrait du marché du Mediator.	
<b>7 mars 1995</b>		Les résultats de l'étude IPPHS, communiqués de façon confidentielle, concluent à l'existence d'un risque d'HTAP lié à l'usage des anorexigènes en général et des fenfluramines en particulier.
<b>Mai et octobre 1995</b>	La dangerosité des fenfluramines (Ponderal et Isoméride, commercialisés par les Laboratoires Servier) est établie, ce qui entraîne une restriction très stricte de leur prescription.	
<b>18 mai 1995</b>	À la suite d'interrogations sur les potentialités anorexigènes du Mediator et de la possibilité de l'utiliser dans les préparations magistrales à la place des anorexigènes qui viennent, en fait, d'être interdits, une enquête sur l'ensemble des effets indésirables est confiée au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Besançon.	
<b>25 octobre 1995</b>	Arrêté inscrivant le benfluorex sur la liste des substances interdites dans l'exécution et la délivrance des préparations magistrales (en même temps que les anorexigènes).	
<b>1997</b>		Les fenfluramines, en particulier l'Isoméride, sont rendues responsables aux États-Unis de valvulopathies cardiaques ainsi que d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et sont interdites dans leur ensemble aux États-Unis, ainsi que dans la plupart de l'Europe. Aux États-Unis, près de 4 milliards de dollars d'indemnisation seront obtenus lors de « <i>class actions</i> ».

<b>28 août 1997</b>		Parution, dans le <i>New England Journal of Medicine</i> , d'un article sur les troubles cardiaques liés à la dexfenfluramine
<b>15 septembre 1997</b>	<p>Les Laboratoires Servier annoncent, dans un communiqué de presse, l'arrêt mondial de la commercialisation de la fenfluramine et de la dexfenfluramine, en raison des atteintes valvulaires rapportées aux États-Unis.</p> <p>Les AMM de la fenfluramine et de la dexfenfluramine sont suspendues.</p>	
<b>Mars 1998</b>	<p>L'Union régionale des caisses d'assurance-maladie (URCAM) de Bourgogne montre que plus d'un tiers des prescriptions se situent hors autorisation de mise sur le marché, le Mediator ayant pris le relais de l'Isoméride comme coupe-faim. Elle souligne l'association du Mediator à des traitements à visée amaigrissante : « <i>Au-delà des aspects de santé publique liés à des prescriptions inutiles voire dangereuses pour la santé, le constat d'une utilisation en dehors du champ des indications reconnues et valides, pose également une question d'ordre économique</i> ». Un tiers des prescriptions du Mediator (35 %) sont ainsi faites hors AMM.</p>	
<b>29 mai 1998</b>	<p>Demande de modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) par les Laboratoires Servier avec extension d'indication au « <i>diabète de type II (non-insulinodépendant), en association au régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique</i> ».</p>	
<b>Juillet 1998</b>	<p>Transformation de l'Agence du médicament en Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).</p>	
<b>Septembre 1998</b>	<p>Courrier de trois médecins de la Sécurité sociale (assurance-maladie) au directeur de l'Agence du médicament, l'alertant sur le manque d'utilité et sur les risques du Mediator (la multiplication de prescriptions du Mediator dans un but anorexigène, hors indications thérapeutiques, est dénoncée).</p>	
<b>10 septembre 1998</b>	<p>Une réunion du comité technique de pharmacovigilance (CTPV) fait le point sur le benfluorex.</p>	

<b>2 octobre 1998</b>	La commission d'AMM surseoit à statuer sur la demande d'indication en première ligne en diabétologie « <i>en l'attente d'une réévaluation du dossier au plan méthodologique, notamment afin de situer l'efficacité du benfluorex vis-à-vis de la metformine</i> ».	
<b>7-8 octobre 1998</b>		Au cours d'un groupe de travail de pharmacovigilance de l'agence européenne, l'Italie pose le problème du benfluorex en raison de l'analogie structurale avec la fenfluramine et craint la survenue de valvulopathies consécutives à l'utilisation de ce médicament.
<b>17 décembre 1998</b>	Présentation des données de l'enquête sur les effets indésirables et sur le métabolisme, au cours d'une réunion du CTPV.	
<b>1999</b>	La commission de la transparence juge « <i>insuffisant</i> » le service médical rendu par le Mediator.	
<b>1999</b>		La revue américaine <i>Circulation</i> explique le mécanisme de survenue de valvulopathies chez des patients sous anorexigènes (étude du docteur Richard B. Rothman).
<b>10 février 1999</b>	Un cas de valvulopathie aortique imputé au Mediator est notifié au CRPV de Marseille par un cardiologue, le docteur Georges Chiche (ce cas est inclus dans la base nationale de pharmacovigilance le 16 février 1999).	
<b>8 juillet 1999</b>	La commission d'AMM surseoit à statuer sur la demande d'indication en première ligne en diabétologie en l'attente : - des conclusions de l'inspection sur la qualité de l'essai ; - de l'évaluation des données disponibles de pharmacovigilance ; - de l'avis de l'expert méthodologiste.	
<b>12 octobre 1999</b>		Rapport franco-italien faisant état d'une suspicion d'une exposition toxique comparable en norfenfluramine entre le benfluorex et les fenfluramines.
<b>9 décembre 1999</b>	La commission d'AMM rend un avis défavorable à l'indication proposée dans le diabète de type 2 en première ligne.	
<b>28 novembre 2000</b>	Lors d'une réunion entre l'AFSSAPS et les Laboratoires Servier, ceux-ci présentent un	

	<p>projet d'étude dont les principales caractéristiques sont les suivantes : « <i>étude comparative versus acarbose sur 12 mois, multicentrique ; association des deux traitements chez certains patients ; au cours de cette étude: plan de cinétique du benfluorex et de ses métabolites.</i> » Les Laboratoires Servier envisageaient d'utiliser les résultats de cette étude pour la réévaluation de l'ASMR prévue trois ans plus tard.</p>	
<b>30 novembre 2000</b>		<p>Lors d'une réunion à l'EMEA, les Laboratoires Servier s'engagent à soumettre avant janvier 2001 deux projets de protocoles:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une étude multicentrique randomisée de 12 mois entre le benfluorex versus acarbose (avec deux groupes de 300 patients) ;</li> <li>- une étude de 12 mois du benfluorex avec un contrôle échocardiographique périodique.</li> </ul>
<b>1er février 2001</b>	<p>Les Laboratoires Servier adressent à l'AFSSAPS un protocole d'étude clinique comparative sur douze mois incluant une étude cinétique des principaux métabolites et la réalisation d'une échocardiographie chez les patients inclus, étude qui ne sera pas réalisée.</p>	
<b>22 février 2003</b>		<p>Publication du cas espagnol de valvulopathie (« <i>Valvular heart disease associated with benfluorex</i> »).</p>
<b>Avril 2003</b>		<p>Les Laboratoires Servier ne sollicitent pas de nouvelle autorisation de mise sur le marché du Mediator en Espagne.</p>
<b>3 octobre 2003</b>		<p>Infobox de l'agence espagnole des médicaments informant du cas publié de valvulopathie et de l'arrêt de la commercialisation du benfluorex depuis avril 2003.</p>
<b>26 janvier 2004</b>	<p>Le deuxième cas d'un malade traité par Mediator, et présentant une insuffisance mitrale ainsi qu'une hypertension artérielle pulmonaire, est déclaré à Toulouse.</p>	
<b>2004</b>		<p>Les Laboratoires Servier ne demandent pas le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché en Italie du « Medixal ».</p>
<b>2005</b>		<p>L'Espagne interdit les préparations médicinales à base de benfluorex en rappelant les risques possibles de</p>

		valvulopathies.
<b>2006</b>	Lancement de l'étude dite <i>Regulate</i> (étude multicentrique, en double aveugle, comparant pendant un an chez 840 diabétiques l'efficacité et la sécurité de deux traitements, benfluorex et sulphonylurée versus pioglitazone et sulphonylurée).	
<b>19 janvier 2006</b>	Un cas de valvulopathie est notifié au CRPV de Toulouse (TO060355). Premier cas confirmé de fuite mitrale chez une femme traitée par Mediator pendant une durée indéterminée, ayant nécessité un remplacement valvulaire et avec des lésions anatomopathologiques caractéristiques des anomalies rapportées avec les fenfluramines. Ce cas sera publié en décembre 2006 (Noize P. et Al : <i>Fundamental &amp; Clinical Pharmacology</i> 2006 ; 20, 577-8).	
<b>10 mai 2006</b>	La commission de la transparence juge que le service médical rendu du Mediator est insuffisant (une note remise auparavant aux membres de la commission de la transparence mentionnait les dangers pour la santé du Mediator).	
<b>Février 2007</b>	Première alerte au centre hospitalier de Brest.	
<b>27 mars 2007</b>	La CNPV émet un avis argumenté pour demander la réévaluation du rapport bénéfices / risques, certains membres se prononçant même pour un rapport défavorable.	
<b>25 juillet 2007</b>	L'autorisation de mise sur le marché français est renouvelée pour le diabète avec surcharge pondérale et supprimée pour les troubles du métabolisme des lipides.	
<b>Février 2009</b>	Onze cas de valvulopathies sous Mediator sont signalés à l'AFSSAPS par le centre hospitalier universitaire de Brest.	
<b>Mars 2009</b>		Publication dans l' <i>European Respiratory Journal</i> par K. Boutet, I. Frachon et autres de cinq cas d'HTAP (notifiés aux CRPV en juin 1999, février 2007, février 2009 et novembre 2008) et d'un cas de valvulopathie (notifié au CRPV en février 2008).
<b>5 mai 2009</b>	Le docteur Irène Frachon est reçu par le comité technique de pharmacovigilance (CTPV) de l'AFSSAPS. L'identification de 30 cas de valvulopathies à partir de la notification spontanée et de la recherche dans le PMSI effectuée par le CRPV de Brest est considérée comme un signal de sécurité d'emploi qui doit	

	être exploré.	
<b>Juin 2009</b>	Autorisation de mise sur le marché de génériques du benfluorex	
<b>Juillet 2009</b>	Selon une étude du Dr Irène Frachon du CHU de Brest, « 70 % des malades souffrant d'atteintes inexpliquées de leur valvule mitrale ont été exposés à une prise de Mediator, contre 6 % chez les malades ayant une cause connue de valvulopathie ».	
<b>7 juillet 2009</b>	La CNPV se prononce en faveur (16 voix pour, 2 voix contre et 2 abstentions) de l'attente des résultats de l'ensemble des études en cours ou planifiées (Laboratoires Servier et CRPV de Brest) avant de proposer d'éventuelles mesures. Elle souhaite toutefois qu'une communication soit effectuée auprès des professionnels de santé pour leur rappeler le bon usage du benfluorex dans le cadre de l'AMM.	
<b>29 septembre 2009</b>	Réunion de la CNPV. Le docteur Irène Frachon et le professeur Grégoire Le Gal présentent leur étude cas-témoins. Le professeur Geneviève Derumeaux donne les résultats préliminaires de l'étude <i>Regulate</i> . Les membres de la CNPV considèrent (25 voix pour et 1 abstention), que les nouvelles données présentées confortent le signal d'un risque de valvulopathie associé à l'exposition au benfluorex et ce malgré certaines limites méthodologiques. De même, ils considèrent (25 voix pour et 1 abstention) que le profil de tolérance du produit dans les conditions actuelles d'utilisation telles que définies dans l'AMM, est inacceptable.	
<b>Octobre 2009</b>	Une étude par la caisse nationale d'assurance maladie de sa base de données dans une cohorte d'un million de diabétiques montre que le risque de chirurgie valvulaire est multiplié près de quatre pour les patients exposés au Mediator.	
<b>12 novembre 2009</b>	La commission d'AMM juge le rapport bénéfices / risques défavorable.	
<b>30 novembre 2009</b>	L'AFSSAPS suspend l'autorisation de mise sur le marché du Mediator ainsi que des autres médicaments contenant du benfluorex à compter du 30 novembre en raison d'un rapport bénéfices / risques considéré comme défavorable.	
<b>18 mars 2010</b>		Avis du CHMP ( <i>Comity for human medicinal product</i> ) demandant aux États de retirer les AMM.

<b>7 juin 2010</b>	Parution du livre « <i>Mediator, 150 mg</i> » du Dr. Irène Frachon. Son sous-titre « <i>Combien de morts ?</i> » est interdit par décision de justice.	
<b>14 juin 2010</b>		Décision de la Commission européenne de retrait de l'AMM.
<b>25 juin 2010</b>	Une thèse de doctorat en pharmacie soutenue à Rennes estime le nombre de morts entraînés par la prise du Mediator à une fourchette comprise entre 500 et 1000 personnes (estimation de 150 à 250 hospitalisations entraînant environ 30 décès par an, multipliés par 30 ans de commercialisation).	
<b>20 juillet 2010</b>	Décision du Directeur général de l'AFSSAPS de retrait du benfluorex.	
<b>24 août 2010</b>	Publication dans <i>Le Monde</i> d'un point de vue de M. Gérard Bapt intitulé : « <i>Mediator : combien de morts ?</i> »	
<b>25 août 2010</b>	L'AFSSAPS saisit la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés pour réaliser une étude épidémiologique de cohorte afin d'évaluer l'impact du benfluorex sur la mortalité.	
<b>Novembre 2010</b>	Remise de l'étude de Mme Catherine Hill, épidémiologue, qui porte sur 303 000 patients ayant pris du Mediator en 2006 et suivis pendant quatre ans. À partir de cette étude, l'AFSSAPS procède à une extrapolation et estime à 500 le nombre de décès de patients ayant pris du Mediator.	
<b>16 novembre 2010</b>	M. Xavier Bertrand, ministre du travail, de l'emploi et de la santé, invite toutes les personnes ayant pris du Mediator, en particulier pendant au moins trois mois au cours des quatre dernières années, à consulter leur médecin traitant. Il annonce également la création d'un comité de suivi et confie une mission à l'Inspection générale des affaires sociales.	
<b>3 décembre 2010</b>	Dans une lettre adressée aux médecins français, le docteur Denys Schutz, directeur général de Servier-Biopharma écrit que « <i>les principes actifs de Mediator et d'Isoméride sont différents, tant en termes de structures chimiques que d'effets biologiques (...) ou en termes de métabolisme</i> ».	
<b>15 décembre 2010</b>		Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010, modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un

		code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
<b>15 janvier 2011</b>	Remise du premier rapport de l'IGAS	
<b>19 janvier 2011</b>	Le LEEM suspend les Laboratoires Servier.	
<b>31 janvier 2011</b>	Départ de M. Jean Marimbert de la direction générale de l'AFSSAPS.	
<b>1<sup>er</sup> février 2011</b>	La CNAMTS annonce son intention de porter plainte contre les Laboratoires Servier pour « <i>escroquerie et tromperie aggravée</i> ».	
<b>2 février 2011</b>	Dans une lettre de mission, le Garde des sceaux et le ministre de la santé chargent Mme Claire Favre, président de chambre à la Cour de cassation, d'une mission de médiation dans le dossier de l'indemnisation des victimes.	
<b>15 février 2011</b>	Audition du professeur Dominique Maraninchi, directeur général pressenti de l'AFSSAPS, par la commission des affaires sociales du Sénat.	
<b>16 février 2011</b>	Audition du professeur Dominique Maraninchi, directeur général pressenti de l'AFSSAPS, par la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale.	
<b>17 février 2011</b>	Ouverture des Assises du médicament.	
<b>22 février 2011</b>	Nomination du professeur Dominique Maraninchi en qualité de directeur général de l'AFSSAPS par décret du Président de la République	
<b>Mars 2011</b>	La HAS publie, à destination des professionnels de santé, une fiche du bon usage de l'échocardiographie Doppler transthoracique (ETT), examen indiqué dans le suivi des patients exposés au benfluorex.	
<b>17 mars 2011</b>	Dépôt de 500 nouvelles plaintes pour homicides et blessures involontaires	
<b>26 mai 2011</b>	Article du Figaro relatif au document confidentiel des Laboratoires Servier intitulé « <i>Analyse du rapport Igas, questions-réponses</i> » ; entrevue dans le même journal avec Maître Hervé Temime, avocat en charge de la défense pénale des Laboratoires Servier.	
<b>6 juin 2011</b>	Début de la discussion en séance à l'Assemblée nationale du projet de loi de finances rectificative pour 2011, dont l'article 22 porte sur l'indemnisation des victimes du Mediator	