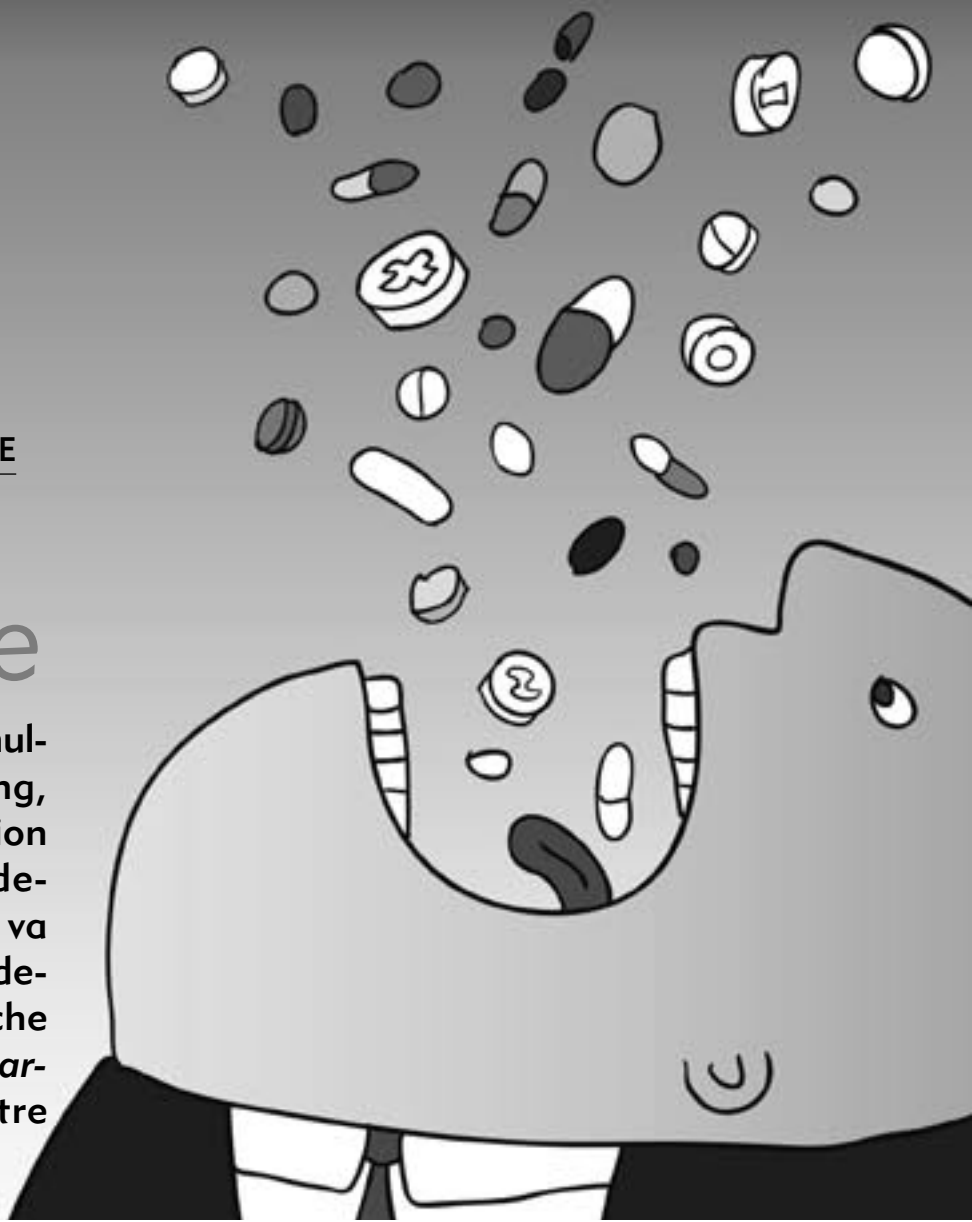


INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

L'art de faire passer la pilule

L'industrie pharmaceutique multiplie les stratégies marketing, pour influencer sur la prescription médicale et augmenter la demande de médicaments. Il en va de la responsabilité des médecins d'y résister, mais la tâche est ardue, tant le *bulldozer marketing* crée la confusion entre information et promotion.



Un médecin, qui a fait au moins huit ans d'études, est capable de poser un diagnostic et de prescrire un médicament adapté à son patient. Je vois mal de quels moyens l'industrie pharmaceutique disposerait pour influencer sur les professionnels de santé. » Jérôme Soletti, responsable des partenariats au LEEM (organe représentatif des entreprises du médicament), est formel : l'accusation faite à l'industrie pharmaceutique de manipuler les médecins pour faire vendre des médicaments de façon impropre relève du fantasme. D'abord parce que le marché est extrêmement réglementé, et ensuite, parce que les professionnels sont formés à l'art de la prescription. Il reconnaît l'omniprésence des visiteurs médicaux auprès des médecins, mais estime que la diversité des entreprises qu'ils représentent préserve les professionnels de l'influence d'une firme en particulier. « Libre à eux de penser que leur système de formation continue n'est pas bon », poursuit avec malice le représentant du LEEM.

Insuffisances institutionnelles

La profession médicale porte en effet la responsabilité de sa formation et de son information. Il existe certes des institutions officielles comme l'Agence

française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), la Haute autorité de santé (HAS) et la Caisse nationale d'assurance-maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), chargées de fournir des messages clairs, exhaustifs et actualisés aux médecins. Mais un récent rapport de l'Inspection générale des affaires sanitaires et sociales (IGAS) le souligne : ces institutions ne remplissent pas encore assez leur mission, tandis qu'en France, la profession « ne s'est pas organisée pour diffuser une information indépendante sur le médicament »⁽¹⁾. Ce manque de moyens contraste avec le *bulldozer marketing* déployé par l'industrie pharmaceutique. « L'emprise quasi exclusive des laboratoires pharmaceutiques sur les médecins de ville est un secret de Polichinelle », commente l'UFC Que choisir. Dans une étude sur la consommation de médicaments par classe thérapeutique entre 2002 et 2006, elle en dénonce les conséquences : un « immense gâchis résultant de prescriptions manifestement irrationnelles »⁽²⁾. Par exemple, note l'étude, alors que de nombreux médicaments de la classe des « IPP » (problèmes gastro-œsophagiens) ont fait leur preuve et sont tombés dans le domaine public, « les laboratoires ont contourné l'arrivée des génériques en 2002 en inci-

(1) L'information des médecins généralistes sur le médicament. IGAS, septembre 2007.

(2) Prescription des médicaments : analyse des dépenses de médicaments remboursables suite à une prescription de ville. Septembre 2007. Disponible en ligne sur : www.quechoisir.org





tant les médecins de ville à prescrire un nouveau médicament (l'Inexium®) dont les ventes se sont fortement accélérées. Or, ce médicament non générique, non innovant et pas plus efficace, est en revanche plus coûteux pour la collectivité. Gâchis : 303 millions d'euros entre 2002 et 2006. »

(3) 70 % de la publicité proviendrait des industries de santé.

(4) Les inventeurs de maladie. Jörg Blech. Actes Sud, 2005.

(5) En France, un décret du 25 mars 2007 oblige désormais les professionnels de santé à « mentionner leurs intérêts lorsqu'ils s'expriment en public ». Mais, comme le souligne le rapport de l'IGAS cité dans l'article, « aucune disposition particulière ne semble avoir été prise dans les administrations pour veiller au respect de cette disposition ».

(6) L'information des médecins généralistes sur le médicament, Rapport de l'Igas, sept. 2007.

(7) Les prescriptions des médecins contestés, Yves Mamou, Le monde du 16 janvier 2008.

(8) 15 ans d'observation et un constat : rien à attendre de la visite médicale pour mieux soigner, Prescrire, mai 2006, n° 272.

Système d'influence

L'industrie pharmaceutique a en effet tissé un véritable système d'influence autour des médecins, dont l'élément le plus visible est la visite médicale : elle dépense plus de 25 000 euros annuels par médecin généraliste ! [lire ci-dessous] Cette emprise s'instaure très tôt : « Les étudiants rencontrent leurs premiers visiteurs médicaux dès leurs premiers stages à l'hôpital. Et certains de leurs enseignants sont des experts, voire des leaders d'opinion qui travaillent avec telle ou telle firme », signale Bruno Toussaint, rédacteur en chef de la revue *Prescrire*. La formation continue des médecins n'est pas épargnée non plus : elle est financée à 10 % seulement par des institutionnels, contre 90 % pour l'industrie, ce qui ne va pas sans poser la question de l'indépendance des formateurs et de la neutralité du contenu. Même interrogation bien sûr dans la presse médicale, très lue par les

médecins et majoritairement financée par la publicité des laboratoires⁽³⁾. Quelle est, par ailleurs, l'indépendance des experts qui écrivent dans ces revues et qui semblent attester, de manière objective, de l'utilité d'un médicament ? « Ces comptes-rendus apparemment objectifs sont dans bien des cas soumis à l'influence de l'industrie pharmaceutique », relate Jörg Blech, journaliste scientifique et auteur du livre *Les inventeurs de maladies*⁽⁴⁾. Et de citer une étude américaine : « lorsque les chercheurs travaillent pour le compte de l'industrie, leur jugement quant à l'utilité de la forme thérapeutique analysée est, plus souvent qu'en moyenne, positif ». Certains leaders d'opinion, ces professionnels susceptibles de représenter une référence pour les médecins en matière de prescription, sont eux aussi soupçonnés d'allégeance⁽⁵⁾.

J'ai la maladie qu'il te faut

Cette force de frappe aide les industriels du médicament à surmonter la double crise à laquelle ils sont confrontés depuis quelques années : crise de l'innovation et concurrence croissante des génériques. Elle leur permet de promouvoir des médicaments plus chers mais souvent guère plus efficaces. Mais aussi de « façonner des maladies » (« disease

La visite médicale

La publicité aux médecins

« L'industrie pharmaceutique [...] est un acteur prééminent dans le dispositif d'information des médecins. Elle y consacre au moins trois milliards d'euros, aux trois-quarts sous la forme de la visite médicale », note un rapport⁽⁶⁾ de l'Inspection générale des affaires sociales sur les visiteurs médicaux. Salariés des entreprises pharmaceutiques, ces sortes d'agents commerciaux sont chargés de présenter aux médecins les nouveaux médicaments.

En France, les données du LEEM (Les entreprises du médicament) indiquent qu'ils étaient environ 23 000 visiteurs médicaux en 2006. Selon une étude réalisée par Cegedim, société d'étude des données médicales, en 2007, sur 60 000 médecins généralistes, 20 % disent avoir reçu plus de 40 visites par mois, 45 % de 11 à 40 visites, 32 % de 1 à 10 visites. Une présence presque quotidienne que l'association UFC Que choisir vient de mettre récemment en cause⁽⁷⁾ dans la surprescription du Pavlix®, antiagrégant plaquettaire. La commission de la transparence confirme que ce médicament n'est prescrit dans le respect des indications qu'une fois sur deux.

En principe, les visiteurs médicaux sont cadrés par une législation sévère. Ils sont tenus de décrire les bénéfices et les risques du médicament, de remettre au médecin l'avis rendu par la commission de la transparence, de bien en expliquer le cadre de prescription. Or, le bilan de quinze ans d'observation de ces visites, réalisé par des médecins abonnés à la revue *Prescrire*⁽⁸⁾, montre que ces obligations sont, en réalité, rarement suivies. « Le discours des visiteurs met avant tout en relief l'efficacité des médicaments, dans des indications qui ne correspondent pas toujours à celles de l'auto-risation de mise sur le marché. Les risques que les médicaments font courir sont occultés dans les trois quarts des visites », souligne la revue. Le visiteur médical reste un commercial, la prime qui s'ajoute à son salaire est d'ailleurs calculée, entre autres, selon ses résultats en termes de hausse des prescriptions par les médecins visités. Sa priorité ne peut donc être la santé publique. ■

Marianne Langlet

mongering»), un procédé dénoncé par de nombreux chercheurs. Cela consiste pour l'industrie, lorsqu'elle détient une molécule – ancienne ou nouvelle – à faire en sorte qu'elle soit utilisée plus largement qu'elle ne le devrait. Dans le livre précédemment cité, Jörg Blech rapporte comment l'entreprise SmithKline-Beecham a fait de son antidépresseur Paxil® un *blockbuster* [grand succès] en quelques années : en 1998, l'entreprise demande à la Federal Drug Administration (FDA) que le Paxil® soit autorisé pour la « *phobie sociale* » (qui s'appellera bientôt « *trouble d'anxiété sociale* »), un trouble entré en 1980 au catalogue américain des maladies mentales et répertorié comme extrêmement rare. Avant même d'obtenir cette autorisation, le laboratoire charge une agence de relations publiques de « *positionner le trouble d'anxiété sociale comme un état sérieux* ». « *Tu rougis, tu transpires, tu trembles. Il t'est même difficile de respirer. Voilà ce que c'est que le trouble d'anxiété sociale* » : les affiches publicitaires, qui ne tardent pas à apparaître, alertent la population d'une nouvelle maladie, dans laquelle de nombreux timides risquent de se reconnaître. Le tout signé non pas par le laboratoire, mais par... l'association des psychiatres américains, l'Anxiety Disorders Association of America et le groupe de patients Freedom From Fear. Comment Monsieur lambda pourrait-il savoir que ce regroupement respectable est financé par SmithKline-Beecham ? Suite de la stratégie : l'agence de relations publiques publie un document annonçant que l'anxiété sociale touche jusqu'à 13,3% de la population ; puis offre aux journalistes quelques témoignages de « *patients bavards* », pour « *donner un visage à la maladie* ». Enfin, un leader d'opinion, financé par la firme pharmaceutique, appuie la thèse à son tour et le contrat est rempli : voilà l'opinion prête à devenir malade et à demander aux médecins de la soigner. Ainsi, conclut Jörg Blech, « *en mai 1999, quand la FDA communique sa décision d'autoriser le Paxil®, des centaines d'articles et de reportages envahissent la presse et la télévision. Fin 2001, le Paxil® [...] avait rejoint le peloton de tête des antidépresseurs, au même titre que le classique Prozac®.* »

Effets secondaires

Ce « *façonnage de maladies* », désormais banal, prend des formes multiples, parmi lesquelles la présentation de processus normaux de l'existence (la calvitie, les règles) ou de problèmes person-

Publicité directe

Bataille européenne

« Les troubles de la mémoire de maman étaient causés par la maladie d'Alzheimer. Nous ne sommes pas restés passifs. Elle a vu un médecin très rapidement et il lui a prescrit de l'Aricept®. Maintenant, elle va mieux » (9). Aux Etats-Unis et en Nouvelle-Zélande, ce type de publicité directe pour des médicaments de prescription est possible. Ils sont les deux seuls pays au monde à l'autoriser. Et ils semblent de plus en plus le regretter... Les conséquences néfastes sur la santé publique ont été démontrées par de nombreuses études. A tel point que les industries pharmaceutiques ont dû s'engager à en renforcer le cadre et que des personnalités politiques demandent son interdiction (10).

En Europe, le mouvement est inverse. Sous la pression des industries pharmaceutiques, des tentatives législatives sont menées au niveau européen pour lever l'interdiction de publicité directe pour les médicaments de prescription. En 2001, la Commission européenne propose « *d'ouvrir une possibilité d'information auprès du public pour les classes de médicaments autorisés et prescrits dans le cadre des affections suivantes : sida, asthme et affections broncho-pulmonaires chroniques, diabète* » (11). Un projet pilote dont l'ambition est d'amener l'Europe à lever entièrement son interdiction de publicité directe. Après une vaste campagne auprès des parlementaires, menée par le collectif Europe et Médicament, cette proposition a été rejetée par 494 voix contre 42. Cette opposition massive n'a cependant pas découragé les tenants de la déréglementation.

« Les patients exigent, à juste titre, de plus en plus d'informations sur les médicaments disponibles pour traiter leurs diverses pathologies », avance le Forum pharmaceutique, instance installée par la Commission européenne, qui a pour mission d'explorer, entre autres, la question de « l'information aux patients ». Sous cette intention louable, le collectif Europe et Médicament lit une nouvelle offensive de promotion de la publicité directe. Le Forum promet de nouvelles propositions en 2008.

M.L. ■

nels (le deuil, l'agitation, la timidité) en problèmes médicaux, ou encore la transformation de symptômes rares en symptômes prétendument très répandus : c'est le cas de la dysfonction érectile, que le Viagra® et autres Cialis® sont censés soigner et qui sont proposés à des hommes de plus en plus jeunes, comme vecteur de performance sexuelle. Outre les dépenses d'assurance-maladie qu'ils engendrent, les médicaments supposés soigner ces maux ne sont pas des bonbons – ils peuvent avoir des effets indésirables plus ou moins importants. Enfin, les stratégies qui président à leur prescription contribuent à médicaliser l'existence de bout en bout. Face à ces dérives, la vigilance des médecins et des malades s'impose. ■

Laetitia Darmon

(9) La publicité directe au public pour les médicaments : une pilule pour chaque maladie ou une maladie pour chaque pilule ? Prescrire, mai 2006, n° 272.

(10) Publicité grand public pour les médicaments de prescription : abus et confusion, Prescrire, novembre 2006, n° 277.

(11) Texte E 1902-COM (2001). La revue Prescrire signale que le terme *publicité* remplace celui d'*information* dans la version anglaise du texte.

Accompagnement des malades par les laboratoires

Les « programmes patients » font diversion

Depuis 2003, plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont mis en place des programmes censés aider les patients à prendre correctement leurs traitements. Une proposition de loi tarde à venir sur ces dispositifs controversés.

Il aura mis le temps ! Le rapport de l'Inspection générale des affaires sanitaires et sociales (Igas) sur les programmes industriels d'accompagnement des patients⁽¹⁾, daté d'août 2007, n'a été rendu public qu'en janvier 2008, après sa diffusion illicite sur deux sites Internet. Il est désormais disponible sur le site de la Documentation française, qui a toutefois pris le soin d'effacer du texte tous les noms des firmes et de médicaments concernés. Secret industriel ? C'est l'argument utilisé par la ministre de la Santé, Roselyne Bachelot, pour justifier le retard de publication.

En réalité, le rapport est moins indiscret que gênant pour les firmes, car les inspecteurs de l'Igas rejettent globalement le recours à ce type de programmes. Ils recommandent en effet de « consacrer le principe de l'interdiction de tout contact direct ou indirect entre laboratoires pharmaceutiques et public » et de n'autoriser que des programmes d'« apprentissage » répondant à des critères stricts. Ce rapport doit, en principe, servir de base à la rédaction d'une prochaine proposition de loi.

Vide juridique

Depuis 2003, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) reçoit un nombre croissant de demandes d'autorisation pour ce type de programmes. En août 2007, sept avaient été acceptées et huit refusées. Confrontée à un vide juridique, l'Afssaps a souhaité la mise en place d'un cadre législatif. En janvier 2007, un projet de loi proposait de régir ces programmes par ordonnance, donc sans débat au Parlement. Les vives réactions des associations avaient conduit Xavier Bertrand, alors ministre de la Santé et des Solidarités, à commander un rapport à l'IGAS. « On nous a prêté beaucoup de mauvaises intentions », regrette Jérôme Soletti, responsable des partenariats au LEEM (organe représentatif des entreprises du médicament), faisant allusion à ceux qui ont décrit ces programmes comme de la publicité déguisée. Soucieux de démonter ce « malentendu »

et de peser dans le débat législatif à venir, le LEEM a rencontré des professionnels et associations de santé, « pour discuter et tenir compte de leurs remarques ». Il a aussi élaboré une proposition, qui fixe « les principes éthiques et les critères de qualité à respecter », en soulignant que ces programmes « ne visent en aucun cas à la promotion d'un produit » et que « le bénéfice pour le malade et la Santé publique doit prévaloir sur tout autre considération. »

Conflit d'intérêts

Des garanties incontournables, mais peut-être pas suffisantes pour les associations de santé. La revue *Prescrire* conteste en effet la légitimité même de ces programmes. Après analyse de ceux qui ont été présentés à l'Afssaps, *Prescrire* conclut qu'aucun n'est justifié au plan médical. « Ces programmes visent à soutenir les ventes de médicaments qui n'ont pas eu le succès commercial escompté, parce que leurs effets indésirables sont importants ou leur efficacité thérapeutique insuffisante », estime le rédacteur en chef, Bruno Toussaint. Plus globalement, la revue juge le conflit d'intérêts insurmontable : « Comment imaginer qu'une firme soit en mesure d'expliquer à un patient qu'il devrait mieux arrêter son traitement ou en changer pour un autre d'une firme concurrente ? »

Le groupe interassociatif TRT-5⁽²⁾ considère pour sa part que seul l'accompagnement d'un geste technique, dans le cas d'une posologie complexe, peut être pris en charge par les firmes, « à condition que ce soit contrôlé par une instance indépendante ». L'observance relève, elle, exclusivement des professionnels de santé. Or pour le TRT-5, l'enjeu de santé publique actuel n'est pas tant de légiférer sur les programmes industriels que de mener une réflexion de fond sur la manière de faire de l'éducation thérapeutique une discipline à part entière. Dotée de véritables moyens financiers et humains. ■

Laetitia Darmon

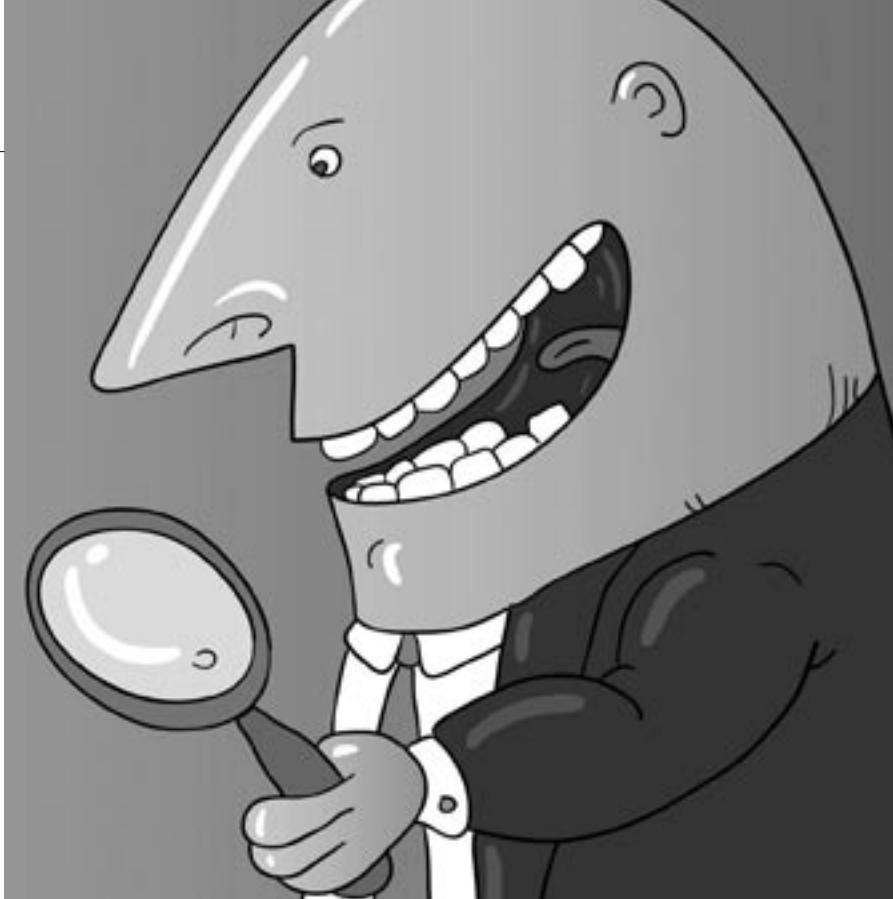
(1) Encadrement des programmes d'accompagnement des patients associés à un traitement médicamenteux, financés par l'industrie pharmaceutique. IGAS, août 2007.

(2) Le TRT-5 est un groupe interassociatif qui rassemble huit associations de lutte contre le sida. www.trt-5.org

L'œil des laboratoires

Les pouvoirs publics se sont dotés d'un système de surveillance du bénéfique/risque des médicaments mis sur le marché. Un système où la balance des pouvoirs penche en faveur des laboratoires pharmaceutiques au détriment de la santé publique.

Illustration : iStockphoto.



Il a fallu un drame pour faire avancer la législation en matière de médicaments. En 1957, un tranquillisant, la thalidomide, conseillé aux femmes enceintes pour lutter contre les nausées du premier trimestre, est mis sur le marché en Allemagne. Il est retiré en 1962, sa toxicité sur l'embryon est devenue une évidence ; on estime à 12 000 le nombre d'enfants nés avec des malformations. Les études préliminaires faites par le laboratoire n'avaient pas été sérieuses. C'est le déclic pour les pouvoirs publics. En 1965, la vente d'un médicament est désormais soumise à une procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le parcours du médicament

En France, un laboratoire qui souhaite commercialiser un nouveau médicament doit présenter un dossier à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) ou à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), au niveau européen, ce qui est de plus en plus fréquent. « Le dossier d'AMM est constitué de plusieurs modules, explique Anne Burstin, adjointe au directeur général de l'Afssaps. Un module administratif qui présente les informations sur le médicament, les résumés des caractéristiques sur le produit, les notices et étiquetages proposés... Un module pharmaceutique qui apporte les données sur la qualité du produit, le module pré-clinique qui livre les résultats des essais sur les animaux avec les observations en terme de toxicité, de tolérance, puis le module clinique qui signale les éventuels effets secondaires et les choix en terme de prescription du médicament. » Ces données sont ensuite expertisées par l'agence.

Elle évalue la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament qui doit, selon les règles en vigueur, être au moins équivalent à l'efficacité thérapeutique de médicaments déjà commercialisés. L'agence délivre, après un délai maximum de 210 jours, une autorisation ou un refus. Le dossier passe ensuite aux mains de la commission de transparence, dépendante de la Haute autorité de santé, qui étudie les médicaments en fonction de leur service médical rendu, de leur efficacité et de leurs effets indésirables. Elle décide également si l'Etat doit le rembourser et à quelle hauteur. Une fois mis sur le marché, le médicament est soumis à la surveillance d'un réseau de pharmacovigilance. Ce réseau repose essentiellement sur une remontée des déclarations d'effets indésirables faites par des médecins et des établissements de santé.

L'indépendance du jugement

Si le parcours du médicament semble donc bien balisé, « c'est une erreur fondamentale de demander aux firmes d'évaluer un médicament qui va leur rapporter tous leurs revenus », estime Bruno Toussaint, rédacteur en chef de la revue *Prescrire* qui, en France, est l'un des rares journaux médicaux totalement indépendant des laboratoires. Les études pré-cliniques et cliniques, leurs modalités et l'analyse des données qui en sont issues restent en effet entièrement aux mains des industriels. Normal, rétorque Anne Burstin : « C'est à l'industriel de développer son médicament, d'en prouver l'innocuité, l'efficacité, la sécurité, c'est ensuite à nous de vérifier que ce qu'il a prouvé en termes d'efficacité, d'innocuité et de sécurité est bien réel. » Il n'empêche, dans un contexte de baisse de l'innovation et de forte concurrence,



Comment peut-on évaluer objectivement un produit de santé, si l'on est en même temps chargé de le vendre et qu'on en espère des bénéfices ?

» » » cette évaluation, essentielle pour le bien commun, est soumise à un fort conflit d'intérêt. Comment peut-on évaluer objectivement un produit de santé si l'on est en même temps chargé de le vendre et qu'on en espère des bénéfices ? *« Les essais seront, par conséquent, organisés plutôt à l'avantage de la firme et de son médicament dans, par exemple, le choix du comparateur, de la dose proposée, des conditions générales de l'essai. Le but est de se donner le maximum de chance pour mettre en avant une*

certaine efficacité et de minimiser les effets indésirables », explique Bruno Toussaint. L'agence du médicament peut, bien sûr, demander des analyses complémentaires, des précisions sur le produit, mais elle n'a pas les moyens de refaire un essai indépendant. Le dossier est ensuite évalué au sein de l'agence par des experts. *« La conduite de l'évaluation reste en interne, mais nous travaillons aussi avec des experts externes qui peuvent venir appuyer l'analyse de certaines études cliniques, certaines questions précises sur la toxicologie ou la qualité pharmaceutique du produit... »,* explique Anne Burstin. Des

experts externes qui, souvent rares, peuvent être sollicités à la fois par l'agence publique et les laboratoires. Là encore, le conflit d'intérêt peut biaiser l'indépendance du jugement. Depuis peu, l'Afssaps est tenue de publier ces liens. Si l'agence progresse dans la transparence, reste ensuite à savoir quelles mesures elle applique lorsque le conflit d'intérêt pour juger d'un médicament est patent ? Anne Burstin assure que les experts sont priés de sortir d'un groupe de travail ou d'une commission lorsque le lien d'intérêt est majeur. Mais cela n'apparaît pas forcément dans les comptes-rendus publics : le tri serait fait en amont des réunions.

Garder l'œil ouvert

Au-delà de la question de l'indépendance du jugement, la mise sur le marché d'un médicament comporte de toute façon un risque que la collectivité doit prendre si elle veut bénéficier d'avancées thérapeutiques. Car le bénéfice/risque du médicament ne peut être entièrement analysé lors de la phase de demande d'AMM. A ce niveau, le produit est rarement testé sur plus de quelques milliers de personnes. Or,

un effet indésirable grave ne peut se révéler qu'une fois le médicament administré à une bien plus grande échelle, il faut donc une vigilance particulière des instances publiques tout au long de la vie du médicament. Or, face au contexte défavorable actuel, la pression des laboratoires pharmaceutiques se fait de plus en plus forte pour étendre leur emprise sur le système de surveillance. Ils ont d'abord tenté, au niveau européen, de réduire le temps imparti aux agences pour évaluer une demande d'AMM. Cette demande est, pour l'instant, rejetée. Ils essaient désormais de faire basculer une partie de l'évaluation du bénéfice/risque après l'obtention de l'AMM. *« C'est tout à fait logique, du point de vue des firmes, puisqu'avant AMM, le médicament ne rapporte rien et qu'il rapporte, en revanche, après AMM, analyse Bruno Toussaint. C'est un pari : celui que le médicament est bon. Mais dans ce système qui paye les pots cassés ? Les patients ».* Or, depuis le début des années 2000, le nombre de nouveaux médicaments aux effets indésirables graves qui passent sur le marché augmente. L'affaire du Vioxx, un anti-inflammatoire proposé pour l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde, est un exemple significatif. Autorisé à la fin des années 90, il a été retiré du marché en 2004 après qu'il ait fait, aux Etats-Unis, selon les chiffres officiels de la Food and Drug Administration (FDA), l'équivalent américain de l'Afssaps, entre 88 000 et 139 000 victimes et morts d'accidents cardiovasculaires. Depuis ce scandale, l'Afssaps a mis en place un système de plan de gestion des risques chargés de surveiller, après mise sur le marché, des médicaments dont les études préliminaires n'apparaissent pas suffisamment exclure des effets indésirables importants. Un système qui existe déjà aux Etats-Unis mais dont les résultats ne sont pratiquement jamais rendus publics. Cette opacité risque de s'accroître. Depuis janvier dernier, la commission européenne a rouvert le chantier de la directive médicament, chargée d'encadrer la législation européenne. Elle propose de confier aux firmes pharmaceutiques la surveillance des données sur les effets indésirables des médicaments mis sur le marché. Des essais à l'évaluation, en passant par la vente et désormais la surveillance, la collectivité laisse de plus en plus de place aux laboratoires. *« C'est un conflit d'intérêt phénoménal et inadmissible »,* juge Bruno Toussaint. Un conflit dont le prix reposera sur les épaules des patients. ■

Marianne Langlet

Délocalisation des essais pharmaceutiques

L'éthique à l'épreuve de la misère

Un nombre croissant d'essais pharmaceutiques sont menés dans le Sud et les laboratoires sont accusés de profiter d'une réserve de « cobayes humains », sans respect des règles éthiques. Mais s'il faut rester très vigilant sur la manière dont sont élaborés les protocoles, la question de l'éthique de ces essais ne peut se résumer à cette vision caricaturale.

Skiez là où il y a de la neige, menez vos essais cliniques là où il y a des maladies. » S'il fallait synthétiser en une seule phrase le livre de Sonia Shah, *Cobayes humains, le grand secret des essais pharmaceutiques*⁽¹⁾, ce serait celle-là. Ce slogan surréaliste, cité par l'auteur, a été diffusé en 2003 dans une revue américaine de « recherche et développement », pour le compte de Neeman Medical International, une société spécialisée dans la mise en place d'essais cliniques en Inde. Comme nombre d'« organismes de recherche sous contrat » (CRO), Neeman a fait du vivier de malades dans les pays en développement (PVD) son fond de commerce. Sur son site Internet, l'entreprise vante le professionnalisme de son organisation, de ses chargés de recherche et surtout sa capacité à retenir plus de 98% des patients dans les essais cliniques. Un taux inconcevable en Occident ! Le recours croissant des industries pharmaceutiques à des CRO est, pour Sonia Shah, symptomatique de la tendance des firmes à délocaliser leurs essais, afin d'en réduire le coût. Prouver le surplus d'efficacité de nouveaux médicaments souvent peu innovants par rapport à leurs prédécesseurs suppose en effet de recruter beaucoup de volontaires et cela coûte cher. D'où l'aubaine : dans les PVD, les laboratoires se voient soumis à des contraintes éthiques et juridiques moindres, et la population se montre beaucoup moins rétive aux essais qu'en Occident. Non respect des conventions internationales, essais réalisés avec placebos en dépit des dangers encourus, expérimentations sans le consentement des patients : le tableau dressé par Sonia Shah est terrifiant.

Garde-fous

« Ce livre a le mérite de souligner des dérives possibles, notamment en ce qui concerne les CRO. Il est en effet nécessaire que les laboratoires traitant avec ces entreprises s'assurent qu'elles travaillent dans le respect de l'éthique, en particulier si elles ont recours

à des sous-traitants plus ou moins clairement identifiés », reconnaît François Bompard, directeur médical du service Accès aux médicaments de Sanofi-Aventis. « Mais dire que l'industrie va faire au Sud ce qu'elle ne peut pas faire au Nord est un fantasme. » Il reproche d'ailleurs au livre de ressasser de vieilles histoires : « Il se termine sur l'essai Pfizer au Nigeria, qui date de 1996. Depuis, les choses ont évolué. » Conscient de la nécessité d'encadrer toujours davantage les protocoles des essais, François Bompard estime néanmoins qu'il existe de fait des garde-fous importants : la peur du scandale, le contrôle des agences réglementaires et la vigilance des journaux scientifiques « qui n'acceptent pas un essai ne respectant pas la double règle de validité scientifique et éthique ». Y a-t-il une légitimité à mener

des essais au Sud ? « Seulement s'ils concernent des maladies du Sud ou si on a des raisons de penser qu'une maladie prend une forme spécifique au Sud », poursuit François Bompard. Un avis partagé par le LEEM (organe représentatif des entreprises du médicament) : « En tout état de cause, ces essais doivent correspondre à des besoins de santé précis dans les pays ».

Une recherche informelle

« Il existe certes des essais problématiques, aux protocoles mal dessinés. Mais, sans être parfaits, les essais des grandes firmes pharmaceutiques sont encore

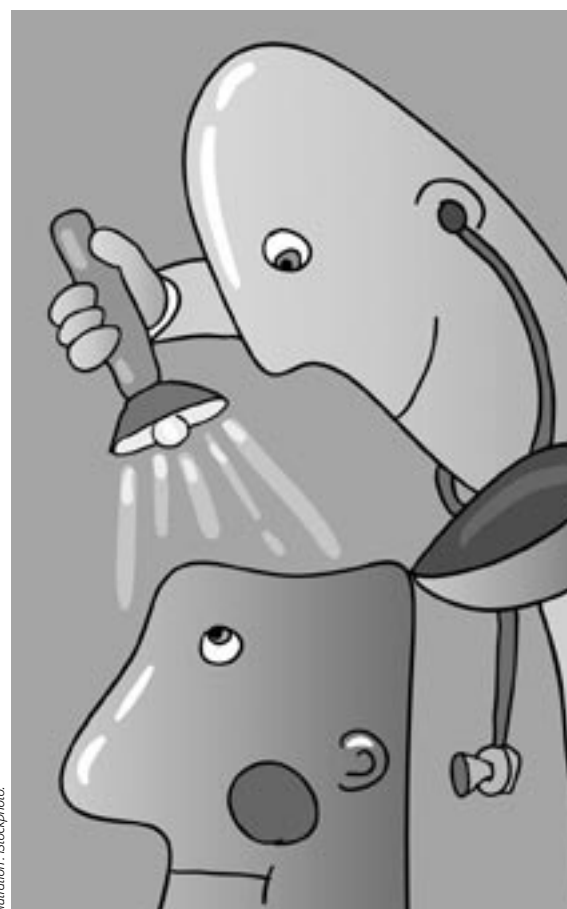


Illustration : iStockphoto.

(1) *Cobayes humains, le grand secret des essais pharmaceutiques*. Sonia Shah, éditions Demopolis, 2007.



➤ ➤ ➤ *les plus respectueux de l'éthique, les plus transparents, les mieux régulés. Et pourtant, ce sont eux qui concentrent l'attention médiatique»,* note Marie de Cenival. Cette chargée de mission à Sidaction l'a observé sur le terrain : en Afrique, ce sont les essais informels – pratiqués par des charlatans ou des incompetents – qui causent le plus de dégâts sur les populations. « *Quand on rencontre des associations de malades, on se rend compte que la moitié des membres ont fait partie d'un essai au moins une fois dans leur vie sans en avoir conscience. Parce que tel médecin a voulu tester les propriétés de l'aloë sur leur eczéma !* » En outre, beaucoup d'autres essais, plus formalisés, sont conduits par des chercheurs totalement ignorants des règles d'éthique internationale. Comme ce professeur qui tente actuellement de démontrer l'inutilité de deux médicaments de médecine traditionnelle sur des patients séropositifs qui n'ont plus que 150 CD4 (c'est-à-dire, pour lesquels un traitement antirétroviral s'impose absolument). La moitié de sa cohorte prend donc des antirétroviraux et l'autre ces remèdes aux herbes. « *Non seulement il a trop peu de patients pour que ses résultats aient une quelconque signification, mais*

il fait prendre aux malades un risque faramineux, s'insurge Marie de Cenival. Or ces choses-là n'ont pas pignon sur rue, mais elles sont très répandues. »

Repenser le problème

Mais alors, pourquoi ce haro sur l'industrie? « *Parce que les firmes interviennent dans des contextes très démunis,* poursuit Marie de Cenival. *Le simple fait que ces essais arrivent – et il est nécessaire qu'ils arrivent – crée une distorsion éthique, car les patients n'ont pas la liberté de refuser d'y participer : c'est parfois leur unique chance de survivre. C'est cette iniquité qui fabrique la paranoïa vis-à-vis des grands essais.* » Les insuffisances des systèmes de santé et l'absence d'accès aux soins dans les PVD constituent donc le fond du débat, bien plus que le caractère éthique ou non des protocoles. C'est pourquoi le Conseil national du sida (CNS) recommandait déjà, dans un avis publié en 2003, de ne pas se focaliser sur les seuls essais pharmaceutiques – et donc sur les seuls laboratoires – mais plus globalement sur la recherche clinique au Sud. Le fossé qui sépare le Nord du Sud est tel que la recherche ne peut être éthique, pour le CNS, que si elle apporte un bénéfice sur le long terme à

la communauté qui est sollicitée : « *Il faut une définition claire de la finalité sociale d'une recherche en terme d'amélioration possible de la santé d'une communauté, sans se limiter aux participants du protocole. Tout manquement sur ce plan constitue, dans les faits, une exploitation.* » Cette amélioration ne doit pas se limiter au temps de l'étude, car les investigateurs et les promoteurs « *retiennent des avantages de la recherche sur le long terme qui doivent être partagés avec les communautés.* » Certains grands laboratoires commencent à raisonner dans ce sens, en construisant des centres de soins sur un site, qu'ils laissent en place au-delà de l'essai. « *Mais cela reste très rare,* » déplore Marie de Cenival. C'est pourtant seulement ainsi que le consentement éclairé prend son sens et qu'on peut commencer à parler d'éthique. ■

Entretien

« Agir avec le plus de transparence possible »

François Bompard, directeur médical chez Sanofi-Aventis du service Accès aux médicaments

« *Dans les pays en voie de développement, la réglementation sur la recherche clinique est souvent insuffisante ou mal appliquée. Il a ainsi pu arriver que des comités d'éthique soient créés, à l'occasion d'un essai, par des personnes qui avaient voix au chapitre dans l'étude, d'où un conflit d'intérêt. Il est donc nécessaire que les laboratoires ajoutent des garde-fous. Il a par exemple été rappelé, lors des dernières Rencontres de pharmacologie clinique de Giens, l'importance de veiller à ce que les comités d'éthiques soient indépendants et que les protocoles soient validés par un comité au Sud et un au Nord. Il est dommage que les Comités de protection des personnes (CPP) français ne soient, pour l'heure, pas habilités à rendre des avis sur les essais du Sud. Pour notre part, nous avons profité du fait qu'un CPP accepte de jouer ce rôle de manière informelle, pour lui soumettre trois essais. L'échange a été très intéressant, notamment sur la notion de consentement éclairé. Le sujet des essais au Sud est si délicat que, pour être la moins critiquable possible, l'industrie pharmaceutique doit s'imposer deux lois : ne pas faire d'essais là où les populations n'ont pas par ailleurs un accès à un traitement – sans quoi il ne peut pas y avoir de libre arbitre – et agir avec le plus de transparence possible.* » ■

Propos recueillis par L.D.

Laetitia Darmon