



Trente ans d'évaluation des nouvelles spécialités dans *Prescrire*

Trop de travail en petits comités

Sous couvert d'harmonisation internationale, les firmes pharmaceutiques ont joué un rôle déterminant dans la création de l'ICH (International Conference on Harmonisation), un club restreint regroupant trois agences du médicament (agence européenne (EMA), agence étatsunienne (FDA), agence japonaise) et les trois syndicats de firmes pharmaceutiques correspondants. L'ICH s'est autosaisi de l'élaboration des normes pour l'évaluation des médicaments. Les firmes y jouent un rôle prépondérant. De plus l'ICH a pour politique avouée d'imposer ces mesures au monde entier.

L'Europe s'occupe des orphelins

En 1983, les États-Unis d'Amérique se sont dotés d'une réglementation pour favoriser la mise sur le marché de nouveaux médicaments destinés à des maladies rares. Ce concept de médicaments dits "orphelins" n'a fait l'objet d'un règlement européen qu'en décembre 1999. Changer une réglementation peut stimuler la recherche. Entre avril 2000 et avril 2005, ce sont 268 spécialités qui ont été admises au statut de médicament orphelin par l'agence européenne avec octroi de 22 autorisations de mise sur le marché. Certains sont de vrais progrès thérapeutiques pour les malades concernés mais trop de médicaments orphelins sont destinés aux mêmes maladies, trop de médicaments sont trop peu évalués, et trop de médicaments sont vendus trop chers, rendant difficile leur accès aux patients de nombreux pays européens.

Knock industriel

La première conférence internationale sur la "fabrication de maladies pour vendre des médicaments" par les firmes pharmaceutiques ("disease mongering") s'est tenue en Australie en avril 2006. Les firmes ont mis au point de nombreux moyens pour fabriquer des maladies : redéfinir des vicissitudes de l'existence comme autant de maladies, requalifier des troubles bénins connus comme des maladies graves, adapter une « maladie » pour la faire coïncider avec le mode d'action hypothétique d'un médicament, exagérer la fréquence des troubles en manipulant les "normes" (cholestérol par exemple), etc.

Le psychisme se prête particulièrement bien à la fabrication de maladies. Mais pas seulement. C'est ainsi que sont apparues des entités telles que le "syndrome métabolique", etc.

L'innovation en panne

Depuis 10 ans, l'industrie pharmaceutique peine de plus en plus à mettre sur le marché des médicaments apportant réellement un progrès clinique pour les malades. Quand on considère le Palmarès Prescrire annuel, entre 2000 et 2010 seules 2 spécialités ont mérité une "pilule d'or". Elles étaient 3 entre 1990 et 2000, 6 entre 1981 et 1989.

Jusqu'en 2000, 1 % à 2 % des nouvelles spécialités (ou nouvelles indications) examinées chaque année par *Prescrire* avaient une balance bénéfices-risques défavorable (cotation "pas d'accord"). Depuis 2005, elles sont environ 20 %. Trop souvent les firmes font du neuf avec du vieux.

Biotechnique (« biotechnologie »)

En 1980, les médicaments existants provenaient principalement soit de synthèse chimique soit de l'extraction à partir de substances naturelles. La biotechnique désigne la production de produits naturels ou non, en particulier de nouveaux médicaments, de vaccins et de produits à visée diagnostique par des organismes vivants dont les mécanismes biologiques ont été modifiés. Les premiers médicaments issus de biotechniques sont apparus à la fin des années 1980 et occupent désormais une part importante du marché. Le mode de production de ces médicaments a pu être considéré comme innovant, mais sur le plan thérapeutique, les analyses du "rayon des nouveautés" de *Prescrire* montrent que ces médicaments n'apportent pas toujours, loin de là, un avantage tangible pour les malades au regard des moyens déjà disponibles.

En 30 ans de Palmarès Prescrire, la "pilule d'or" n'a été attribuée à un médicament produit par biotechnique qu'une seule fois, en 1989, pour l'*époétine alfa* (Eprex®), dans le contexte du sang contaminé. On est loin de la révolution thérapeutique promise et largement médiatisée.

Trop de désastres de pharmacovigilance

Un article de *Prescrire* en 1982 titrait "Que ferait-on sans les benzodiazépines ?". À cette époque, ces médicaments étaient considérés comme des substances fort utiles et peu dangereuses. En 1986, une alerte est lancée quant au risque de pharmacodépendance lié à un usage à long terme. En 1987, le dosage à 0,50 mg d'Halcion® est retiré du marché à la suite de 3 années d'enquêtes menées par les cen-

tres de pharmacovigilance français mettant en évidence les dégâts des benzodiazépines sur la mémoire.

Les années 1990 ont été marquées par la remise en cause des anorexigènes amphétaminiques. Après l'épidémie d'hypertensions pulmonaires puis de valvulopathies cardiaques graves, les anorexigènes amphétaminiques sont retirés du marché dans la plupart des pays à la fin des années 1990. Enfin... presque tous, puisque le retrait du marché du *benfluorex* (Mediator^o) n'est intervenu en France qu'en 2009.

Un des désastres des années 2000 a été celui des "coxibs", inhibiteurs prétendus sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2, avec le retrait du marché mondial du *rofécoxib* (Vioxx^o) en septembre 2004 pour effets indésirables cardiaques, suivi du retrait du *valdé-*

coxib (bextra^o) en 2005. En 2002, la publication de l'essai WHI (Women Health Initiative) démontre que le traitement hormonal de la ménopause augmente le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées.

L'évaluation clinique en jachère

En France, la création de la revue *Prescrire* a été à peu près contemporaine de la mise en place d'une véritable commission chargée d'évaluer les dossiers d'autorisation de mise sur le marché sur des bases scientifiques. Cette commission a été une avancée majeure mais les espoirs ont été déçus. De même ont été déçus les espoirs nés de la création de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) en 1994, puis de l'agence européenne (EMA).

En 2010, les règles élémentaires de réalisation des essais cliniques sont bafouées chaque jour : modifications majeures de protocole en cours d'essai, essais mal conçus, essais biaisés, non prise en compte de critères cliniques, etc.

Gilles Mignot

Déclaration de liens d'intérêts* : Les membres de la Rédaction de *Prescrire* signent chaque année une déclaration personnelle d'absence de conflit d'intérêts, en cohérence avec la Charte "Non merci..." ; ils sont libres de tout intérêt contraire aux objectifs de l'Association Mieux Prescrire (déclaration et charte sont en libre accès sur le site internet www.prescrire.org <<http://www.prescrire.org>>).

*- Décret du 25 mars 2007 ; Art. R. 4113-110 du Code de la santé publique.