

Propositions pour l'avenir de la Pharmacologie Médicale

Pour le SYNPEU et son conseil d'Administration :

Prof O Blin, Prof R Bordet

Pour la SFPT et son conseil d'Administration :

Dr V Richard, Prof JL Montastruc

Pour le CNPM et son conseil d'Administration :

Prof M Bardou, Prof M Molimard

Pour l'AFCEIP-A et son conseil d'Administration :

Dr J Micallef

Pour l'AFCRPV :

Prof MC Perault Pochat

Les pharmacologues médicaux sont par définition des spécialistes du médicament exerçant au sein des CHU et des Facultés de médecine. Ces praticiens hospitalo-universitaires ou hospitaliers se sont investis dans toutes les facettes de la vie du médicament : évaluation pré-clinique et clinique, suivi thérapeutique pharmacologique, pharmacovigilance, pharmacoépidémiologie, addictovigilance, pharmacoéconomie et pharmacologie sociale. Ces compétences, multiples, les conduisent en particulier à s'impliquer dans les activités de régulation du médicament en animant les réseaux des Centres Régionaux de Pharmaco Vigilance (CRPV) et des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) qu'ils ont créés, et en tant qu'experts auprès de l'AFSSAPS ou de l'HAS au sein de différentes commissions (Commission Nationale de Pharmacovigilance, Commission d'AMM, Commission des stupéfiants et des psychotropes, Commission de la Transparence ...).

Dans la tempête médiatique qui a suivi la mise en évidence du lien entre valvulopathie et prise de benfluorex (MEDIATOR®), beaucoup de propos approximatifs ou inexacts ont été tenus, susceptibles de jeter le discrédit sur toute une discipline médicale et sur le travail effectué depuis près de quarante ans par des professionnels à la fois compétents et reconnus jusqu'alors pour leur conscience professionnelle. La communauté des pharmacologues médicaux se devait de réagir, à travers son syndicat professionnel, son collèges d'enseignement et ses sociétés savantes, en apportant son éclairage sur le dossier du benfluorex et plus généralement sur la politique du médicament en France et sur la place que les pharmacologues médicaux français veulent continuer à y occuper.

Retour sur le passé

Les pharmacologues médicaux ont-ils fait leur travail dans les dossiers récents de pharmacovigilance?

Nous souhaitons mettre en avant que, de toutes les disciplines médicales et pharmaceutiques, la Pharmacologie Médicale, notamment à travers plusieurs de ses représentants, a été la première « donneuse d’alerte » dans le dossier du benfluorex et ceci bien avant 2009, date de parution du livre du Docteur Irène Frachon : (i) dès 1999, les structures nationales de Pharmacovigilance, présidée par un pharmacologue médical, demandait le retrait de tous les coupes-faim fenfluraminiques ce qui incluait, automatiquement, le benfluorex dont le métabolite était connu ; (ii) en 1999, la Commission de la Transparence, présidée par une pharmacologue médical, classait le benfluorex parmi les médicaments à SMR insuffisant, ce qui aurait dû conduire à son déremboursement dans les années qui ont suivi ; (iii) en 2005, la Commission Nationale de Pharmacovigilance, présidée par un pharmacologue médical, demandait la réévaluation du rapport bénéfice/risque du benfluorex; (iv) entre 1999 et 2005, ce sont les cas d’HTAP, colligés par les CRPV, qui ont permis de justifier cette demande de réévaluation du rapport bénéfice/risque ; (v) en 2006, c’est un cas de valvulopathie rapportée par les pharmacologues du CRPV de Toulouse (faisant suite à un premier cas rapporté par ceux du CRPV de Marseille), qui a précipité la réévaluation demandée depuis 2005 ; (vi) en 2007, la Commission Nationale de Pharmacovigilance, présidée par un pharmacologue médical, a, la première, conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable du benfluorex.

La Pharmacologie Médicale : une discipline par nature exposée.

Avec le dossier du benfluorex, on comprend, s'il en était besoin, que le médicament n'est pas un objet d'étude comme les autres, surtout quand on l'envisage, comme le font les pharmacologues médicaux, dans tous ses aspects qu'ils soient très fondamentaux ou à l'inverse très sociétaux, en passant par toutes les étapes de son évaluation. Dans ce contexte, il est clair que la Pharmacologie Médicale est par nature une des disciplines médicales les plus à l'interface du monde industriel et des Agences de régulation.

On a semblé découvrir que les laboratoires hospitalo-universitaires de Pharmacologie Médicale, associés ou non à des Etablissements Publics Scientifiques et Technologiques, avaient et ont des contrats avec le monde industriel, principalement l'industrie pharmaceutique compte tenu de leur thématique de recherche. Cet état de fait se justifie ou s'explique pour différentes raisons. Les raisons sont avant tout scientifiques dans la mesure où il est intéressant pour des laboratoires académiques de travailler sur des concepts et des molécules innovants, à des stades précoces du développement des médicaments, amenant ainsi à des publications originales ou des dépôts de brevets. Les explications sont également budgétaires en raison de dotations récurrentes de plus en plus insuffisantes pour permettre d'assurer des travaux scientifiques nécessitant des approches méthodologiques multiples, sophistiquées et par voie de conséquence de plus en plus coûteuses. On ne peut exiger, à travers les multiples évaluations auxquelles sont soumis les laboratoires de recherche, un niveau de publication qui vise les journaux à haut facteur d'impact, sans que des moyens financiers suffisants permettent d'en assurer la réalisation. Il faut également insister sur les raisons politiques de tels contrats puisque depuis plus d'une dizaine d'années le partenariat public-privé est mis en avant, prôné comme une absolue nécessité de la recherche

scientifique et médicale, intégré comme un des critères majeurs de l'évaluation des structures et des projets. Ce sont, ne l'oublions pas, les Agences d'Etat françaises ou européennes qui lancent des appels à projets partenariaux.

Il serait paradoxal de reprocher aux pharmacologues médicaux, et plus généralement à l'ensemble des chercheurs médicaux, de nouer des partenariats ou d'obtenir des succès aux appels d'offres et anormal que ces liens les empêchent d'intervenir dans la vie du médicament au sein des structures de régulation, alors même que leurs activités médicales et scientifiques attestent leur compétence dans le domaine.

Il a été reproché à la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, dont les pharmacologues médicaux sont des acteurs importants, d'avoir elle aussi des liens avec l'Industrie Pharmaceutique. La pharmacologie est exercée par des pharmacologues médicaux et des pharmacologues pharmaciens, mais aussi par des pharmacologues industriels, qui pour nombre d'entre eux, ont été formés dans les équipes académiques de pharmacologie. Les statuts de la SFPT ont intégré cet état de fait en s'ouvrant aux pharmacologues industriels, qu'ils exercent des fonctions en pharmacologie pré-clinique, en pharmacologie clinique ou en pharmacovigilance. Comment aurait été interprétée une fermeture au monde industriel, dans un contexte politique prônant le partenariat public-privé, d'autant que dans le même temps les académiques étaient encouragés à participer aux travaux des structures du LEEM consacrées à la recherche ? Comment aurait-il été envisageable que les collègues pharmacologues industriels n'aient pas de représentation au Conseil d'Administration de la SFPT et ne puissent y exercer des responsabilités ? Le soutien du monde industriel à l'organisation des manifestations de la SFPT, en particulier son congrès annuel ou ses séminaires de formation à destinée de futurs pharmacologues, est toujours resté mineur par rapport aux financements par les cotisations et les inscriptions.

En outre, la SFPT est probablement la société savante qui a le plus publié d'articles de pharmacovigilance dans ses revues, en particulier la revue *Thérapie*, ou qui a le plus consacré de sessions au risque médicamenteux dans ses congrès, dont d'ailleurs la revue *Prescrire* s'est souvent inspirée au point de faire un compte-rendu des Journées de Pharmacovigilance qui sont une des manifestations du congrès de la SFPT.

Les pharmacologues médicaux revendiquent également pleinement le rôle qu'ils ont joué, il y a plus de vingt ans, dans la mise sur pied des Rencontres de Pharmacologie Clinique de Giens, cofinancées par des agences d'état, des sociétés savantes, des structures hospitalières et l'Industrie Pharmaceutique. Loin d'être un lieu de trafic d'influence, ces ateliers ont toujours été un lieu d'échange où chacun s'exprime indépendamment de son origine ou de son statut professionnel. Il suffit de relire les compte-rendus publiés par la revue *Thérapie* pour constater que les propositions faites à Giens ont toujours été sous-tendues par une volonté d'améliorer les modalités d'évaluation et de régulation du médicament, de favoriser le bon usage du médicament, de faire progresser les acteurs du médicament dans leurs pratiques. Les pharmacologues se sont également investis dans la mise en place du Cengeps, voulu par le gouvernement français afin de maintenir une attractivité de la France pour la réalisation des essais cliniques. Les enjeux sont le maintien d'une recherche sur le médicament en France. Une politique trop rapidement définie dans ce domaine risquerait d'engendrer des effets pervers, alors même qu'un renforcement de la transparence de la gestion des liens d'intérêts de tous les acteurs, médicaux ou non médicaux, de la vie du médicament qui nous semble nécessaire suffirait. Les pharmacologues y sont favorables et sans réserves.

Le déficit de culture du médicament : le vrai responsable de l'affaire du benfluorex ?

Le constat du déficit de culture du médicament dans le corps médical français et plus généralement dans la population française, c'est-à-dire finalement parmi les prescripteurs et les usagers du médicament, a été fait en 2006 par une commission parlementaire sénatoriale qui soulignait que la pharmacologie était le parent pauvre de l'enseignement médical français. Le Professeur Bernard Debré, député de Paris, a résumé cela un soir sur le plateau de France 3 d'une formule lapidaire : « cet enseignement est nul ». L'ambiguïté de la formule, qui ne tranchait pas entre le qualitatif et le quantitatif du jugement, était blessante pour ses collègues pharmacologues médicaux qui, dans leurs Facultés de Médecine, inculquent une vision du médicament à la fois la plus complète et la plus critique possible, dans les créneaux horaires qui leur sont octroyés, en l'occurrence en moyenne 80 heures sur l'ensemble des études médicales, alors que 90 % des consultations se terminent en France par une prescription médicamenteuse ! Si on interprète de manière quantitative et non qualitative la formule de Bernard Debré, il apparaîtra à tout à chacun qu'effectivement l'enseignement de la Pharmacologie Médicale est largement insuffisant pour préparer les futurs médecins à un acte aussi complexe que la prescription qui doit intégrer tant de notions aussi subtiles que le rapport bénéfice/risque, le bon usage du médicament, la variabilité interindividuelle, la possibilité d'interactions médicamenteuses ... A-t-on le temps en 80 heures de décrire les grands principes de pharmacologie générale, d'expliquer l'ensemble des grandes classes médicamenteuses, de faire comprendre le risque médicamenteux et de former les futurs praticiens à l'évaluation moderne du médicament, la pharmacologie clinique, la pharmacoépidémiologie, la pharmacovigilance, la pharmacodépendance et d'inculquer une vision critique du médicament permettant au médecin de ne pas céder à la facilité de

l'ordonnance surtout avec une pression de plus en plus importante des patients qui n'ayant pas la culture du médicament en font trop souvent une panacée sans en comprendre les limites et les risques... Il y a probablement dans ce défaut de formation au médicament les ressorts qui expliquent que le benfluorex ait été prescrit autant hors AMM, sans faire le lien avec d'autres produits et qu'il y ait eu une absence de notification des effets indésirables à type de valvulopathies dont il est vrai que le lien chronologique était difficile à appréhender.

La réforme du premier cycle des études médicales qui s'est engagée n'est en rien encourageante pour envisager une amélioration. Certes, on commence plus tôt l'enseignement sur le médicament. Mais comme la réforme a pour objectif de réduire les heures de cours, on prend prétexte de ces cours en première année, pour réduire l'enseignement de la pharmacologie qui n'est même plus retenu comme un item des modules transversaux par organe contrairement aux versions initiales du texte de la réforme. Les pharmacologues médicaux, avant cette réforme, déploraient de devoir intervenir en troisième année des études médicales, c'est à dire trop tôt pour que les étudiants en tirent le meilleur profit pour leur pratique future. Certains, grâce au soutien de leur Faculté, réussissaient à proposer un enseignement optionnel sur le bon usage du médicament en quatrième ou cinquième année. Aujourd'hui, on nous présente comme un progrès, le fait d'intervenir lors de la première année, devant des étudiants qui ne connaissent rien aux maladies ! Quelle logique ! Tout ceci vient du fait que la Pharmacologie Médicale est considérée comme une discipline « fondamentale ». Or, il n'en est rien ! L'enseignement de la pharmacologie générale n'a pour seul objectif que de donner les bases permettant de comprendre les particularités de chaque classe médicamenteuse, les bases de leur utilisation thérapeutique, de leur risque et des conséquences de leur prescription dans la vraie vie. Cette situation est d'autant plus grave, qu'à de rares exceptions liées au positionnement dans leur CHU de tel ou tel d'entre nous, rien n'oblige à ce que des cours d'approfondissement pharmacologique

soient dispensés au cours des Diplômes d'Etudes Spécialisées, au moment même où les internes deviennent véritablement prescripteurs et qu'ils devraient confronter leur pratique à une vision critique du médicament.

On comprend que les médecins puissent être des proies faciles par exemple pour une visite médicale qui, bien qu'ayant fait des efforts de formation et obéissant maintenant à une charte, n'en poursuit pas moins un objectif promotionnel même si la Commission de la Publicité régule les possibles outrances. Ce risque est d'autant plus important quand la prescription se fait hors-AMM, sans une évaluation contradictoire du rapport bénéfice/risque. C'est dans cet espace qu'une formation initiale et continue solide sur le médicament fait défaut ! C'est dans ce champ qu'il convient d'être inventif pour aider les prescripteurs dans leurs pratiques hors AMM, pour conduire une formation continue indépendante, pour disposer d'études de pharmacoépidémiologie apportant des données concrètes permettant un enseignement construit.

Quelles pistes pour l'avenir ?

Les pharmacologues médicaux entendent rester des acteurs de la vie du médicament considérant que collectivement, et depuis plusieurs décennies, ils n'ont pas manqué à leur devoir dans nombre de prises de décisions, qu'ils ont construit un système de pharmacovigilance de proximité que beaucoup nous envient comme l'a admis Monsieur Xavier Bertrand après discussion avec ses homologues européens, qu'ils ont toujours dispensé un enseignement critique et de qualité sur le médicament mais dans des créneaux horaires qu'ils ont toujours jugé insuffisants alors même que l'arsenal thérapeutique augmentait de manière exponentielle, que les liens avec l'industrie pharmaceutique qu'ils entretiennent sont liés à leur thématique et ont été encouragés par les pouvoirs publics souhaitant le développement du partenariat public-privé. Ne se sentant nullement disqualifiés, les pharmacologues médicaux français souhaitent dessiner quelques axes de réforme du système dans différents domaines : (i) la formation initiale et continue ; (ii) l'organisation de l'évaluation du bénéfice et de la sécurité du médicament, via une nouvelle gouvernance ; (iii) le suivi de la prescription post- ou hors-AMM ; (iv) l'expertise interne et externe associant une gestion des conflits d'intérêt tenant compte des enjeux de recherche et du partenariat public-privé ; (v) une stratégie nationale pour le médicament.

L'enseignement sur le médicament

L'enseignement est à la base de tout. Il faut revoir aujourd'hui l'enseignement du médicament tout au long de la formation initiale et continue des médecins. Cet enseignement doit concerner les données de pharmacologie générale dans les deux premières années mais surtout l'apprentissage des grandes classes médicamenteuses et de leur bon usage à partir de la deuxième et de la troisième année jusqu'au cours des différents DES au cours desquels des séminaires

spécifiques intégrant les pharmacologues médicaux devraient être organisés. Des items et des dossiers sur les médicaments et leur bon usage, sur la pharmacovigilance devraient être proposés à l'ECN. Des ateliers en lien avec les collègues des autres spécialités médicales sur le bon usage, sur la recherche d'informations critiques sur le médicament, sur la lecture critique des bases de données (type Vidal,...), sur la pharmacovigilance (avec des cas concrets de déclaration et d'imputabilité) devraient être généralisées dans toutes les Facultés de médecine entre la quatrième et la sixième années, en s'appuyant sur les expériences bordelaises et lilloises d'enseignement optionnel sur le bon usage du médicament.

Il convient d'organiser une véritable formation médicale continue, indépendante à laquelle les pharmacologues médicaux sont prêts à participer à travers le Collège National de Pharmacologie Médicale qu'ils ont fondé en particulier pour répondre à cet objectif.

Favoriser une vraie culture du médicament en population générale, en l'intégrant aux programmes scolaires du primaire et du secondaire, avec des formations spécifiques pour les enseignants est désormais une préoccupation qui ne saurait plus être retardée.

Vers une nouvelle gouvernance pour l'évaluation du médicament

Le médicament n'est pas un produit de santé comme les autres! Il est développé, mis à disposition et surveillé par le travail conjoint des secteurs privés et publics. L'une des particularités du médicament est de faire l'objet, de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à l'éventuel arrêt de la commercialisation, et durant toute sa vie, d'une évaluation visant à garantir un rapport bénéfice-risque favorable, puis d'une réévaluation visant à s'assurer du maintien de ce rapport.

A tous les stades de la vie du médicament, cette évaluation nécessite, sous peine de perdre toute cohérence, le maintien d'une chaîne continue faite d'itérations répétitives entre la pharmacologie préclinique (en laboratoire), la toxicologie, les études cliniques, la pharmacoépidémiologie, la pharmacovigilance, l'addictovigilance, le suivi thérapeutique pharmacologique, le suivi post commercialisation, et les données de consommation. En effet, la notion de classe médicamenteuse et de mécanisme d'action permet au mieux de comprendre et prévoir les effets favorables mais aussi les risques liés aux médicaments.

Pour prendre une décision étayée, tous les aspects du médicament doivent être pris en compte et intégrés, tout en respectant l'indépendance et la complémentarité des points de vue. Si la coopération public-privé est indispensable, il est en revanche de la responsabilité des autorités de santé de veiller à une prise de décision juste, respectant le travail accompli par les firmes pharmaceutiques mais jouant pleinement leur rôle de régulateur, sans laxisme. La Pharmacologie Médicale est et reste un maillon essentiel de cette chaîne d'évaluation rigoureuse et objective.

De ce fait, les pharmacologues proposent :

I Sur le plan local et régional

La proximité est un atout essentiel pour le recueil des effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation d'un médicament, la formation initiale, la formation continue, le conseil quotidien aux professionnels de santé pour le bon usage du médicament.

Il n'est pas possible, et serait même dangereux, de penser dissocier la formation (du personnel médical, du public...), de l'information sur le médicament, du

dosage de celui-ci, de la recherche, des essais cliniques, de l'activité des centres régionaux de pharmacovigilance [CRPV], ou d'Evaluation et d'information sur la pharmacodépendance [CEIP], ou encore de la pharmacoépidémiologie. On ne peut comprendre le médicament et analyser son intérêt, ses effets indésirables voire ses dangers, que dans une approche médicale globale et intégrée, prenant en compte tous les aspects.

Pour assurer ces missions, il faut garder et renforcer la Pharmacologie Médicale dans toutes ses composantes, dans chacun des CHU Français, en conservant une coordination forte idéalement au sein d'un même pôle hospitalier tant pour la partie biologique que clinique.

En France, la première ligne d'alerte, évaluation, information et conseil contre les effets indésirables des médicaments repose sur les CRPV. Ce maillage national, au plus près des prescripteurs et des patients, réalisé dans tous les CHU de France, est donc essentiel à l'organisation sanitaire et à la surveillance du médicament et des produits de santé.

Les pharmacologues préconisent ainsi de développer les liens avec la médecine de ville, soit individuellement, soit par leurs réseaux, en les impliquant avec de nouveaux outils : La construction de panels de généralistes et de spécialistes, rapportant systématiquement des effets indésirables « graves » ou « inattendus » dans leur discipline, la mise en place d'un véritable GPRD à la française, système automatisé permettant le recueil des informations.

Ce mode de collaboration nécessite de demander aux praticiens de ville de spécifier au préalable leurs propres attentes et besoins, de leur proposer une rétribution pour cette activité (par exemple avec une lettre clé), mais surtout de leur offrir un retour d'information. Ce retour doit se faire par une lettre de suivi argumentée donnant suite à tout évènement indésirable signalé, par des bulletins

périodiques de qualité tels le BIP mis en place par les pharmacologues toulousains et dont la diffusion pourrait être facilement amplifiée, par des réunions locales régulières, à même d'établir le lien de confiance entre les différents acteurs du système de santé.

Il ne faut pas briser mais au contraire renforcer le système de pharmacovigilance qui a été le premier donneur d'alerte dans le dossier du benfluorex. Ce système doit rester régionalisé et à proximité des prescripteurs, raison pour laquelle depuis quelques années le CRPV est aussi un centre d'information sur les médicaments [CRPV-IM]. Il doit rester ancré dans les services de Pharmacologie Médicale afin de bénéficier de la culture générale sur le médicament, partie intégrante de la formation des pharmacologues médecins, pharmaciens et biologistes, indispensable pour mieux mesurer le risque qui ne peut se résumer à de nécessaires données épidémiologiques ou statistiques mais nécessite toujours une analyse pharmacologique globale. L'objectif est de remonter au plus tôt aux sources des accidents, y compris par la pharmacogénétique. Pour les mêmes raisons, le système de pharmacovigilance doit fonctionner en lien avec les ARS, mais aussi et surtout rester lié à l'Agence pour assurer une homogénéité des analyses d'imputabilité, et permettre la formation des jeunes pharmacologues à l'expertise.

Pour cela, on pourrait créer enfin un vrai DES de Pharmacologie visant à former chaque année des pharmacologues avec des perspectives dans la recherche hospitalo-universitaire, dans l'administration, dans l'industrie, et généraliser la réalisation de semestres d'internat de médecine générale, de Santé Publique et de biostatistiques dans les services de Pharmacologie Médicale.

Il faut que la déclaration d'effets indésirables devienne un critère « dur » de l'accréditation des hôpitaux voire de la validation de l'exercice médical. Différentes pistes doivent être explorées pour la valorisation de ces actes dans la

comptabilité des actes hospitaliers (PMSI) et dans l'exercice des médecins libéraux, ou même l'accréditation.

L'absolue nécessité pour les pharmacologues médicaux français de développer la pharmacoépidémiologie avait été soulignée dans le Livre Blanc de la discipline, paru en 2006. Une formation de qualité a été dispensée à un grand nombre d'acteurs français mais aussi européens par les pharmacologues de Bordeaux. Un réseau national de Pharmacoépidémiologie a été mis en place.

Les recommandations précédentes s'appliquent à l'addictovigilance et au réseau des CEIP [Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance], pour lequel des liens avec les Centres Anti-Poisons, les laboratoires de toxicologie et les services d'urgence comme les centres spécialisés en soins et prévention des addictions [CSAPA] doivent être renforcés.

Les pharmacologues proposent de plus la création ou le renforcement de centres experts, couvrant tout ou partie des domaines de la Pharmacologie, Pharmacovigilance, Pharmacodépendance, Suivi Thérapeutique Pharmacologique, Essais Cliniques, Pharmacoépidémiologie, Pharmacologie Sociale. De telles structures ou réseaux, idéalement adossés à une structure de recherche labellisée, dotés d'une taille critique suffisante et intervenant dans un domaine et pour une durée définis, seraient soumis à appel d'offres et évaluation, permettant ainsi de viser l'excellence nationale et internationale.

En complément de la réponse immédiate et de proximité, généralement adaptée à la plupart des cas, cette expertise permettra de rester au contact des meilleurs spécialistes et de faire connaître aux autres membres des commissions spécialisées le point de vue des pharmacologues.

Ce système devrait permettre d'anticiper les risques, de les évaluer avec plus d'acuité donc de lancer des alertes dans des délais plus brefs. Sur un plan plus général d'évaluation toutes classes confondues, ce système offrirait l'avantage

de prévoir l'avenir, d'orienter l'activité des centres experts selon l'arrivée (ou le départ) d'un expert particulièrement investi dans un domaine, l'émergence et l'évaluation optimale de nouvelles classes de médicaments.

L'amélioration de l'évaluation du médicament nécessite une augmentation du nombre des Pharmacologues médicaux formés

Les pharmacologues médicaux constituent une toute petite communauté (moins de 200 membres tout compris dont moins de 100 médecins hospitalo-universitaires pour toute la France).

Ce nombre est manifestement insuffisant pour permettre aux pharmacologues d'assurer pleinement toutes les missions auxquelles ils peuvent être appelés :

- Dans les services hospitalo-universitaires, du fait du renforcement absolument nécessaire des CRPV et des CEIP, et le développement de la pharmacoépidémiologie, sans oublier l'ensemble des missions définies précédemment, et notamment la pharmacologie clinique et l'activité d'évaluation dans le cadre des essais cliniques.
- Dans les autorités de santé, du fait du renforcement de l'évaluation interne et la mise en place d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice risque des médicaments sur le marché, sans compter le maintien de la place de la France dans l'évaluation européenne ;
- Dans l'industrie pharmaceutique, car un haut niveau d'exigence ne peut être atteint que par des pharmacologues bien formés.

La formation spécialisée des experts de l'évaluation de demain relève des universités, et plus spécifiquement des pharmacologues en ce qui concerne le médicament. En affichant et en affinant leurs filières de formations (idéalement

spécialisation par un DES complété par un DESC de Pharmacologie Médicale) le corps des pharmacologues peut répondre à ces missions d'excellence, à un niveau international, en complément du service rendu de proximité. La Pharmacologie française est prête à s'investir dans la formation des experts de l'évaluation, y compris à un niveau européen.

II Sur le plan National

Au delà des découpages existants et des intérêts individuels ou sectoriels, les questions fondamentales auxquelles il convient de répondre sont finalement simples :

Un médicament peut il entrer sur le marché?

Un médicament peut il rester sur le marché ou doit il en sortir?

La réponse positive à l'une ou l'autre des questions doit être donnée sur l'examen

- du besoin médical
- du rapport bénéfice-risque
- du progrès médical (au regard des autres molécules disponibles)
- des données d'usage (une fois disponibles)

La réponse positive à l'une ou l'autre des questions peut s'assortir de conditions :

- de prescription/délivrance
- de surveillance
- d'évaluations complémentaires

L'ensemble de ces éléments est indispensable, comme souligné dans les propos liminaire, pour prendre une décision éclairée, protégeant au mieux les citoyens,

face à un risque qui ne cessera pas d'exister mais qu'il est nécessaire de minimiser, au sens médical et non promotionnel bien entendu.

Par ailleurs, une fois la réponse positive validée, une autre question non moins importante est posée : Comment doit-il être utilisé ?

Un point essentiel est celui de la décision et de la prise de responsabilité : Un médicament peut-il entrer, peut-il rester ou doit-il sortir du marché ? Il serait logique et efficient de regrouper la réponse à ces questions au sein d'une même entité (l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé telle qu'il convient désormais de la désigner), et ce pour les raisons suivantes :

Une entité doit prendre les décisions et en assumer la responsabilité. Cette entité est unique car les deux sont indissociables.

Cette entité, compte tenu de la responsabilité qu'elle accepte, doit maîtriser le système de recueil des données (dont les données de sécurité que recueillent les CRPV et les CEIP), sur lesquelles elle sera amenée à statuer, et ensuite avoir le contrôle de l'évaluation de ces données.

Au niveau européen, l'ensemble de ces éléments est déjà regroupé au sein de l'EMA (European Medicines Agency).

Pour mener à bien sa mission, l'Agence pourrait s'appuyer sur :

Un conseil stratégique ou Bureau, présidé par le Directeur Général, ayant de solides compétences validées en pharmacologie. Le rôle du Bureau est de fixer les priorités, d'établir la stratégie à 5 ans, de réagir en cas d'urgence ou de crise. Il a le pouvoir de s'autosaisir, ou peut être saisi par une des commissions, ou par

une Autorité de Santé, en lien avec les structures Européennes. Il commandite les études et enquêtes nécessaires à la prise de décision du Directeur Général.

Ses services et son expertise interne, élevés à haut niveau. Les questions posées et solutions possibles seront explicitées plus bas. Plusieurs directions pourront être clairement distinguées : Evaluation d'une part (pré-AMM), Pharmacovigilance, Pharmacodépendance et Pharmacoépidémiologie d'autre part (post AMM), afin de séparer les enjeux et assurer la sérénité de la réflexion.

Plusieurs commissions et notamment : Une commission d'AMM séparée en 2 groupes : un sur les produits innovants et les biosimilaires et un pour les génériques et variations ; Une commission de Pharmacovigilance ; Une commission psychotropes et stupéfiants. Ces différentes commissions devraient se situer à un niveau hiérarchique identique, ayant un poids respectif identique.

Une commission paritaire unique de la réévaluation périodique du rapport bénéfice/risque qui devrait rassembler, pour des débats contradictoires et en présence de représentants extérieurs (usager, presse spécialisée ...), des membres de la Commission d'AMM, de la Commission Nationale de Pharmacovigilance et de la Commission psychotropes et stupéfiants. Cette réévaluation serait comparative et devra faire l'objet d'un cadre réglementaire nouveau.

Les CRPV et CEIP, qu'elle finance et évalue dans le cadre de conventions avec les CHU. Sur le modèle européen, la nomination d'un centre rapporteur et d'un co-rapporteur devrait être la règle pour chaque dossier.

Toute autre organisation publique ou privée, dépendant de l'Etat ou non, pour obtenir les données qu'elle juge nécessaire pour remplir sa mission. En

l'occurrence, il pourrait s'agir ici des caisses d'assurance maladie, de l'InVS, des EPST, des ordres professionnels, des industriels des produits de santé, des fondations, des sociétés savantes (comme par exemple la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique) et des conférences de consensus où la participation des pharmacologues est toujours éclairante, de sociétés de droit privé... La possibilité d'accès aux bases de données existantes (caisses d'assurance maladie, CNOP,..) est cruciale. Il conviendrait d'organiser réglementairement le service adéquat d'accès et d'exploitation afin que les données utiles puissent être rendues disponibles et intégrées à la réflexion (comme le montre l'exemple de l'étude de la consommation des psychotropes chez le sujet âgé).

Point important : la communication et le partage d'information entre les Services de l'Agence, les Commissions, les Comités Techniques, les CRPV et CEIP doit être organisée en fonction d'objectifs partagés.

La réponse à la troisième question « Comment le médicament doit il être utilisé ? » est tout aussi importante. S'appuyant sur le dossier d'AMM initial et de réévaluation, des essais cliniques comparatifs, il conviendra donc de statuer sur :

- les recommandations d'usage et surtout de bon usage
- l'intégration dans une stratégie thérapeutique adaptée, parmi l'ensemble des stratégies disponibles, médicamenteuses ou non...
- la publicité, son contenu
- le remboursement
- la fixation du prix

Cas de la notification des effets indésirables

L'obligation de déclaration devrait être étendue de l'individu à toute organisation ayant connaissance, au cours de ses activités propres notamment dans le cadre de sa mission spécifique, d'un effet indésirable "grave" ou "inattendu" susceptible d'être dû à un médicament. C'est déjà le cas, pour les laboratoires pharmaceutiques, selon les modalités réglementaires. Cela devrait devenir le cas général d'une notification motivée, auprès du CRPV si la constatation est régionale, et/ou directement de l'Agence, si le constat est national. Tous les acteurs du médicament (InVS, HAS, Caisses,...patients et Industrie) auraient ainsi un rôle réglementaire d'alerte direct.

Cas de l'évaluation post-AMM

Les critères d'évaluation de ce rapport bénéfice/risque restent à l'heure actuelle principalement fondés sur les résultats d'essais cliniques répondant à une méthodologie comparative et évitant les biais de jugement. Ceux qui remettent en question les essais cliniques réalisés avant l'obtention de l'AMM parce que financés par l'Industrie Pharmaceutique, se trompent de débat. Ce n'est pas l'outil qu'il faut critiquer mais l'interprétation qui en est faite, en particulier en termes de taille de l'effet. Le secteur public n'a pas les moyens d'assurer rapidement le développement préclinique et clinique d'une molécule innovante car il n'a pas par essence la réactivité et les finances nécessaires. En revanche le secteur public doit garder la maîtrise des surveillances post AMM car la probabilité et la taille des effets, tant cliniques qu'indésirables, dépendent du nombre de sujets exposés et du type de population étudié. Les pharmacologues veillent à la méthodologie et l'applicabilité des résultats des essais cliniques. Il faut donc garder la capacité de réaliser de véritables études post-AMM, solides et indépendamment de l'Industrie, à travers des appels d'offres ou des commandes des pouvoirs publics, en particulier les agences sanitaires, et

l'Agence en premier lieu, afin de pouvoir comparer le bénéfice/risque entre les produits d'une même classe, comme cela s'est fait par exemple pour les antipsychotiques permettant de déjouer le positionnement de certains produits uniquement lié à une stratégie marketing.

Le réseau national de pharmaco-épidémiologie est opérant, travaillant déjà sur des études commanditées par l'Agence, et en lien avec les caisses régionales d'assurance maladie, comme le montre l'expérience commune de Toulouse-Marseille-Nantes. L'avis du groupe de travail idoine de l'Afssaps devrait être systématisé. La réévaluation des médicaments tous les cinq ans après leur commercialisation devrait comprendre obligatoirement des études de pharmacoépidémiologie montrant les conditions d'utilisation et que le bénéfice espéré dans la population très sélectionnée des essais cliniques se retrouve dans la vraie vie (« comparative effectiveness »).

Cas de la prescription hors AMM et de l'obligation de déclaration d'effets indésirables

Elle devrait être mieux accompagnée avec des dispositifs de prise de décision collégiale, intégrant un diagnostic préalable sur le risque médicamenteux et un suivi pharmacoépidémiologique, visant à évaluer l'efficacité clinique et la tolérance, comme cela a été proposé par le CHU de Lille pour la prescription de baclofène dans l'alcoolodépendance.

Expertise interne et externe des organes de gouvernance, intérêts et prévention des conflits

La question se pose de la formation des experts de l'évaluation, de leur recrutement, de leur profil de carrière et de l'aménagement de leur sortie. Cela

pose aussi la question de leur indépendance, au regard des éléments précédemment cités.

La gestion des liens d'intérêts et la prévention des conflits doit être assainie en dissociant : (i) ce qui relève du partenariat public-privé à visée de développement de la recherche menée par les laboratoires académiques et dont la contractualisation doit se faire en toute transparence via les universités, les hôpitaux ou des structures dédiées dont c'est la raison sociale ; (ii) ce qui relève des rétributions à titre personnel qui devrait être interdites à ceux qui souhaitent participer aux structures de régulation de la vie du médicament.

Les pharmacologues médicaux doivent poursuivre leurs missions d'expertise car ils sont au cœur de l'évaluation du médicament. Cependant, pour assurer ces missions, les pharmacologues devront bénéficier de dispositions nouvelles leur permettant de s'y consacrer pour une période donnée, car chaque sur-spécialisation réclame un investissement et/ou une expérience particulière.

Dès que possible (en fonction des experts existants), des experts internes devraient être nommés, détachés de leur activité principale pour une durée suffisante qui pourrait être de 3 ans (pour les académiques), renouvelable une fois, correctement rémunérés au regard de leur activité antérieure, et de leur changement de résidence, recrutement accompagné de l'assurance de retrouver leur place à l'issue de cette mission, assortie d'un changement de corps ou de classe.

En effet, les experts compétents n'ayant aucun lien (direct ou indirect, via leur service ou leurs collaborateurs) avec l'industrie pharmaceutique, du fait même de leur implication dans l'évaluation préclinique et clinique des médicaments de leur champ d'expertise, sont l'exception. Là encore, cette activité devrait être valorisée et compensée au niveau des établissements d'origine (hôpital, université,...) et des organismes d'évaluation (EPST, CNU,...), de manière à ce

que l'expert puisse raisonnablement préparer ses dossiers, se déplacer et assister à l'intégralité des sessions.

Stratégie Nationale et information des citoyens

Il faut déterminer une stratégie à 5 ans, à 10 ans pour le médicament. Aujourd'hui, cette politique est définie pour les industries de santé (via le CSIS), mais une stratégie générale n'a jamais été définie. La concertation de tous les acteurs, le partage des informations en continu, le développement harmonieux de la recherche, de l'enseignement sur le médicament, permettront à terme de donner une confiance juste et argumentée des citoyens dans le médicament.

En **conclusion**, les pharmacologues médicaux français souhaitent participer activement à l'évolution du système actuel, qui a montré ses limites. Ils doivent être la base de la future évaluation moderne du médicament au sein des agences et ailleurs, en complément bien sûr des autres cliniciens avec lesquels ils confrontent leurs données de conclusion. Ils animent les structures de référence, et jouent un rôle de base dans l'évaluation à la fois pré- et post-AMM du médicament. Ils en ont la compétence et la formation, et pour cela veulent continuer de jouer un rôle majeur dans la nouvelle organisation sanitaire française.