

**THESE**  
**pour le**  
**DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**  
*Mélissa, Rezeau*

-----  
*Présentée et soutenue publiquement le 03 avril 2023*

*Relation entre affaires sanitaires et évolutions réglementaires touchant  
l'industrie pharmaceutique*

**Président :** Mr Marc-Antoine BAZIN, Maître de Conférences,  
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de  
Nantes

**Directeur :** Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur, UFR Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Membre du jury :** Mme Donjeta KRASNIQI, Pharmacien en Affaires  
Réglementaires

## Remerciements

A Monsieur Marc-Antoine BAZIN,

Merci pour vos enseignements à la faculté et merci de bien vouloir présider ce jury.

A Monsieur Jean-Michel ROBERT,

Merci de votre confiance et d'avoir encadré ce travail. Je souhaite également vous remercier pour votre disponibilité, vos enseignements et vos conseils tout au long de mon cursus.

A Donjeta,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci aussi pour ces 2 années passées à travailler et apprendre à tes côtés.

A ma binôme Morgan,

Du tutorat aux TP et soirées, merci de m'avoir supporté durant tout ce temps passé ensemble.

A Parweene, Laureline, Camille, Victor, Philippine, Léopold, Anaïs, Alexandre, Sarah, Mélanie, Coline, Thibault, Arthur-Mike, Clément, Louis-Marie, Sara, Valentine, Emeline,  
Je suis reconnaissante d'avoir pu rencontrer de si belles personnes à la faculté et d'avoir gagné des amis pour la vie.

A toutes les personnes que je n'ai pas citées mais qui m'ont accompagné durant tout ou une partie de mon cursus, de la PACES au Master 2, merci beaucoup pour tous ces bons moments passés ensemble, vous avez fait de ces études un souvenir inoubliable !

A mes collègues d'EG LABO,

Merci pour votre soutien durant la préparation de ce travail et de ponctuer mes journées de travail (et soirées d'afterwork) de nombreux moments de rire et de bonne humeur.

A mes amis d'enfance,

Merci d'être toujours là aujourd'hui et pour encore longtemps j'espère.

A mes parents,

Merci beaucoup pour votre soutien sans faille depuis toujours et pour votre amour. Vous m'avez encouragé tout au long de ma vie et je suis très fière d'être votre fille.

A ma sœur Audrey et Benoit,

Merci pour votre soutien, votre bonne humeur et tous ces bons moments que l'on passe ensemble. Hâte de rencontrer Pitchoune, en espérant qu'elle vous laisse assister à ma soutenance.

A ma belle-famille,

Merci pour votre bienveillance, et pour votre accueil toujours sympathique lors de mes très nombreux week-ends à Nantes.

A François,

Merci pour ta présence à mes côtés, pour ton soutien inconditionnel, ta patience, et évidemment pour avoir bien voulu relire et corriger ce travail, en bref, merci pour tout !

## Table des matières

Remerciements .....	2
Table des abréviations .....	6
Introduction .....	9
I – Genèse et historique du système réglementaire actuel.....	10
I.a La régulation sanitaire en France.....	10
I.a.1 Histoire de la pharmacie, des remèdes aux spécialités pharmaceutiques .....	10
I.a.2 Les premiers scandales sanitaires.....	11
I.a.3 Constitution du système actuel.....	14
I. b La régulation sanitaire au niveau Européen .....	23
I.b.1 Vers une harmonisation internationale des requis de l’industrie pharmaceutique ...	23
I.b.2 Agences et réglementations communautaires .....	24
I.b.3 Procédures d’arbitrage européen.....	26
II - L’affaire du Valproate de sodium - Pictogramme Grossesse .....	30
II.a Le valproate de sodium ou Depakine® .....	30
II.b Effets sur la reproduction et le développement.....	31
II.b.1 Définitions.....	31
II.b.2 L’effet tératogène du valproate.....	33
II.c Gestion sanitaire de ces risques.....	35
II.c.1 Evolutions de l’information aux professionnels de santé et au public jusqu’aux années 2000 .....	35
II.c.2 Prise de conscience des risques au niveau européen et uniformisation de l’information.....	37
II.c.3 Suivi et renforcement des mesure de minimisation du risque .....	40
II.d Impact de cette affaire.....	47
II.d.1 Médiatisation de l’affaire à partir de 2015 .....	47
II.d.2 Première action de groupe en France en santé et indemnisation des victimes .....	49
II.d.3 Impact sur la réglementation en France : le pictogramme « femme enceinte » .....	50
III - L’affaire des sartans - Contaminations aux nitrosamines .....	54
III.a. Produits concernés .....	54
III.a.1 Le Valsartan.....	54

III.a.2 Les autres sartans ou ARA II.....	54
III.b. La contamination par les nitrosamines .....	55
III.b.1 La NDMA .....	55
III.b.2 Autres nitrosamines .....	56
III.b.3 Origine des nitrosamines dans les médicaments .....	57
III.c. La prise en charge de l’affaire par les autorités .....	58
III.c.1 Première phase d’évaluation européenne .....	58
III.c.2 Extension de l’évaluation aux sartans .....	60
III.c.3 Extension de l’évaluation aux substances actives chimiques et biologiques .....	61
III.c.4 Traitement par les autorités nationales .....	64
III.d. Impact de cette affaire .....	65
III.d.1 Diffusion médiatique modérée.....	65
III.d.2 Impact réglementaire majeur.....	66
IV – Enjeux des crises sanitaires et évolutions du système.....	68
IV.a. La défiance dans le système de santé .....	68
IV.b. Restaurer la confiance : outils de communication et gestion des risques.....	74
IV.b.1 La gestion et la communication des risques.....	74
IV.b.2 Vers plus de transparence .....	77
IV.b.3 Rétablir la place du patient dans ses soins .....	81
Conclusion.....	83
ANNEXES .....	84
Bibliographie .....	86

## Table des abréviations

AFS : Agence Française du Sang

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMG : Assistance Médicale Gratuite

APESAC : Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant

ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CDC : Center for Disease Control and prevention ou Centre de contrôle et de prévention des maladies d'Atlanta

CEP: Certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia ou Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne

CHMP : Committee for Human Medicine Products ou Comité des médicaments humains

CMDh : Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human ou Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain

CMS : Concerned Member States ou Etats Membres Concernés

CNAM : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie

CNPV : Commission Nationale de Pharmacovigilance

CNTS : Centre National de Transfusion Sanguine

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CRPS : syndrome douloureux régional complexe

CRPV : centres régionaux de pharmacovigilance

CTD : Common Technical Document

CTPV : Comité Technique de pharmacovigilance

CTS : Comité Technique des Spécialités

CVUA: Chemisches und Veterinär-Untersuchungsamt

DCI : Dénomination Commune Internationale

DCP : Decentralized Procedure / Procédure décentralisée

DEA : diéthylamine

DHPC : Direct Healthcare Professional Communication ou lettre aux professionnels de santé

DIPNA : Diisopropyl-N-nitrosamine

DMA : diméthylamine

EDQM : European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare ou Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé

EEE : Espace Economique Européen  
EIPNA : ethylisopropyl-N-nitrosamine  
EMA : European Medicine Agency  
EPA : établissements publics administratifs  
ESST : encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissibles  
FDA : U.S. Food & Drug Administration  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HTAP : HyperTension Artérielle Pulmonaire  
IARC: International Agency for Research on Cancer  
ICH : Conférence Internationale d'Harmonisation  
IGAS : Inspection générale des affaires sociales  
INTS : Institut National de la Transfusion Sanguine  
JO : Journal Officiel  
EPA : Agence américaine de protection de l'environnement  
MARR : Mesures Additionnelles de Réduction du Risque  
MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob  
MRFG : Mutual Recognition Facilitation Group ou Groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle  
MRP : Mutual Recognition Procedure ou Procédure de Reconnaissance Mutuelle  
NEAD : Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (*Etude prospective multicentrique*)  
NDEA : N-nitrosodiethylamine  
NDMA : N-nitrosodimethylamine ou dimethylnitrosamine  
NMBA : 4-(methyl)(nitroso)amino)butanoic acid  
OMCL : Laboratoires officiels de contrôle des médicaments  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ONIAM : Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales  
PALG: Public Analyst's Laboratory, Galway  
PGR : Plan de Gestion du Risque  
PhVWP: Pharmacovigilance Working Party ou Groupe de travail sur la pharmacovigilance  
POTS : syndrome de tachycardie posturale orthostatique  
PPAR-gamma : peroxisomal proliferator activated receptor gamma ou récepteurs activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma  
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee ou Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RMS: Reference Member State ou Etat Membre de Référence

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : Système National Interrégimes de l'Assurance Maladie

TGI : Tribunal de Grande Instance

TSH: Thyroid Stimulating Hormone

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine



## Introduction

Afin de pouvoir être introduit sur le marché français ou Européen, tout médicament doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par les autorités compétentes. L'autorisation préalable permet de s'assurer du respect de la balance bénéfices/risques du médicament.

Selon le ministère des solidarités et de la santé, le rapport bénéfices/risques se définit par “*L'évaluation des effets bénéfiques thérapeutiques en comparaison aux risques liés à la sécurité d'emploi d'un médicament (mesurés pour un utilisateur donné ou estimés pour une population)*” (1). La question peut donc être reformulée comme ceci : les bénéfices attendus de ce médicament sont-ils supérieurs aux risques d'événements indésirables encourus par un individu ou une population donnée ?

En Europe, la base réglementaire principale encadrant les Autorisations de Mise sur le Marché des médicaments est la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cette directive prévoit que “le bénéfice lié à l'efficacité l'emporte sur les risques potentiels” (2).

Le cycle de vie réglementaire d'un médicament ne se résume pour autant pas à l'obtention de son AMM. La Directive 2001/83/CE décrit que “les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont qu'une signification relative appréciée en fonction de l'état d'avancement de la science”. En effet, lors de la demande d'AMM, les données proviennent d'essais cliniques contrôlés sur un nombre relativement faible de personnes. Tandis que durant l'utilisation en vie réelle d'un médicament, l'utilisation est moins contrôlée, on retrouve plus de variabilité inter et intra-individuelles compte-tenu du nombre important de patients. Les données des événements indésirables sont alors recueillies en pharmacovigilance, qui consiste en la surveillance, l'évaluation et la gestion de ces risques. L'obtention de nouvelles données nécessite alors des réévaluations et actualisations des AMM.

Le paysage réglementaire actuel est le résultat d'une histoire de plusieurs siècles. Du Moyen-âge à nos jours, l'encadrement des médicaments a beaucoup évolué. Les principales dernières réglementations sur le sujet ont été mises en place à la suite de diverses affaires sanitaires d'impact national, ou mondial.

Ce travail a pour objectif de repositionner dans l'histoire les liens entre les scandales pharmaceutiques et les avancées de la réglementation pharmaceutique, ainsi que d'étudier les systèmes de prévention et d'information destinés à restaurer la confiance du grand public dans ce système.

Après avoir présenté l'histoire de la pharmacie et de l'encadrement des médicaments jusqu'au XXI<sup>ème</sup> siècle, nous aborderons 2 affaires sanitaires différentes, l'affaire liée au valproate de sodium dans un premier temps, puis la découverte des impuretés nitrosaminiques dans certains médicaments. Enfin, la défiance envers le système de santé sera analysée et des outils de lutte contre celle-ci seront présentés.

## I – Genèse et historique du système réglementaire actuel

### I.a La régulation sanitaire en France

#### *I.a.1 Histoire de la pharmacie, des remèdes aux spécialités pharmaceutiques*

Le contrôle des médicaments est très ancien mais sa définition et sa forme ont beaucoup évolué. Après l'interdiction donnée aux médecins de préparer eux-mêmes les traitements par l'université de médecine au XIII<sup>e</sup> siècle, le métier d'Apothicaire voit le jour. Au XIV<sup>e</sup> siècle, les apothicaires s'organisent en corporations, nécessitant ainsi une certification pour exercer. Pour lutter contre le charlatanisme, très présent à cette époque, les apothicaires ne peuvent délivrer que des produits ou préparations listés au CODEX (Pharmacopée), à partir de 1636 (3). Par la suite, une déclaration royale réserve l'exercice de la pharmacie aux apothicaires en 1777 (4). En 1778, la Société Royale de Médecine devient la seule autorité compétente pour délivrer les brevets de vente aux inventeurs de remèdes (n'étant pas forcément des apothicaires).

Abolie pendant la Révolution, la surveillance des remèdes est rétablie durant l'Empire. La loi du 21 germinal an XI définit les règles d'exercice de la pharmacie. Cette loi instaure le monopole pharmaceutique, c'est-à-dire que la vente et la fabrication des remèdes ne peuvent être effectuées que par des diplômés de pharmacie (diplôme officiel national) (4).

Cependant, ces différentes lois n'ont pas suffi à lutter contre les charlatans et leurs remèdes miracles. L'exercice illégal de la profession et la circulation de traitements non autorisés continuent, en raison de contrôles quasiment inexistantes et en l'absence d'instance dédiée à ces contrôles. Au XIX<sup>e</sup> siècle, une "police sanitaire" est mise en place ainsi que l'évaluation des nouvelles formules par l'Académie de Médecine nouvellement créée. La nouveauté et l'efficacité du remède doivent être prouvés afin qu'il soit approuvé. Les poursuites engagées par la police sanitaire, qui relève des préfets et du ministère de l'Intérieur, sont rares. Bien que l'Académie dénonce certains produits dangereux, ces avis ne sont pas toujours suivis d'interventions en conséquence par les autorités (4).

A partir de la deuxième moitié du XIX<sup>e</sup> siècle, la pharmacie connaît une industrialisation avec l'arrivée de spécialités portant des noms de fantaisie et produites en grandes quantités. Cette période marque aussi l'arrivée des premiers principes actifs d'origine synthétique qui nécessitent notamment des contrôles d'identification. De nombreux débats ont eu lieu sur la définition, le statut légal et la régulation des spécialités pharmaceutiques, il faut attendre le décret du 13 juillet 1926 pour une définition officielle. Ce décret indique que "*Les médicaments simples ou composés, préparés à l'avance en vue de délivrance au public, ne peuvent être considérés comme remèdes secrets lorsqu'ils portent inscrits sur les flacons, boîtes, paquets et emballages qui contiennent ou enveloppent les produits, le nom et la dose de chacune des substances actives entrant dans leur composition, ainsi que le nom et*

*l'adresse du pharmacien qui prépare le médicament.*” (5) Seuls les médicaments répondant à cette définition sont éligibles au régime de l'Assistance Médicale Gratuite (AMG) correspondant à la prise en charge des spécialités pharmaceutiques.

C'est ensuite avec la **loi du 11 septembre 1941**, qu'est créé le statut d'établissement de préparation ou de vente en gros de produits pharmaceutiques (article 39) nécessitant l'obtention d'un visa pour exploiter une spécialité pharmaceutique. Le visa est attribué sur la base de la formulation, de l'innocuité et des conditions de fabrication de la spécialité. Le contenu des dossiers de demande reste cependant de qualité inégale, notamment pour les résultats d'essais cliniques qui ne sont pas nécessairement fournis.

Cette loi a créé le **Comité Technique des Spécialités (CTS)**, dépendant du Service Central de la Pharmacie et chargé de d'attribution des visas. Pour compléter le décret de 1926, les mentions suivantes doivent aussi être inscrites sur le conditionnement: la composition, le numéro de visa, la posologie et les indications. (4)

### *1.a.2 Les premiers scandales sanitaires*

- **L'affaire du Stalinon**

En novembre 1953, le Stalinon est commercialisé en France comme traitement de la furonculose disponible sans ordonnance. Cette spécialité contient du di-iododiéthylétain, un dérivé de l'étain. Au printemps 1954, la commercialisation est arrêtée après des cas d'intoxication causant au total 117 cas de paralysie et 100 décès (6). Le procès en 1957 condamne le laboratoire ainsi que son pharmacien responsable notamment car la composition de comprimés était différente de la formulation autorisée. La déficience du visa est également prouvée car l'aspect instable du principe actif était connu. L'application des conditions de fabrication et contrôles du visa par le fabricant ne sont pas vérifiées après l'obtention de celui-ci (4). L'ordonnance du 4 février 1959 n°59-250 apporte un durcissement des conditions de fabrication et de contrôle des médicaments (7).

- **L'affaire du Thalidomide**

Peu de temps après, le thalidomide est mis sur le marché à partir de 1957 dans environ 50 pays dont l'Allemagne et les Etats-Unis. Il s'agit d'un dérivé de l'acide glutamique indiqué principalement dans le traitement des nausées et vomissements chez les femmes enceintes. Une augmentation anormale des cas d'une malformation congénitale très rare nommée phocomélie, chez des enfants dont les mères avaient utilisé ce produit en début de grossesse, entraîne l'ouverture d'une enquête en 1961 et son retrait du marché. Les études prouvent ensuite l'effet reprotoxique et tératogène de cette molécule et confirment qu'il est la cause de milliers de cas de phocomélie dans le monde (6). En France, le visa ayant été obtenu en 1961 avant d'être aussitôt retiré, aucune victime n'a été identifiée, mais le pays n'a pas échappé au

retentissement médiatique de l'affaire. Ce scandale sanitaire mondial, d'une ampleur sans précédent, est à l'origine de reformatage du cadre juridique et réglementaire entourant les médicaments dans de nombreux pays (8).

En Europe, en 1965, la directive 65/65/CEE introduit la politique communautaire du médicament. Elle instaure en effet la nécessité d'autorisation de mise sur le marché (AMM) préalable à la commercialisation et devant répondre à des critères harmonisés, dans tous les pays de l'Union Européenne. Le contenu attendu dans le dossier est également précisé. Le demandeur doit fournir les méthodes de contrôles utilisés ainsi que les résultats des essais ou, si applicable, la documentation bibliographique de spécialités similaires (9).

La définition de médicament est également uniformisée, un médicament correspond alors à « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.

Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme médicament. » (9).

La directive 65/65/CEE est transposée en droit français par l'ordonnance n° 67-827 du 23 septembre 1967 (10). L'AMM est alors délivrée pour une durée de 5 ans et renouvelable.

En 1978, la Direction de la pharmacie et du médicament est créée et la commission d'AMM réformée (11). Elle est composée d'experts indépendants qui analysent les données fournies dans le dossier d'AMM par le demandeur (6).

- **L’Affaire des hormones de croissances**

A partir des années 60, il a été découvert aux Etats-Unis que des injections répétées de l'hormone de croissance pouvaient traiter les enfants atteints de nanisme. Créée en 1973, l'association France-Hypophyse gérait le prélèvement des hormones de croissance à partir d'hypophyses humaines collectées sur les cadavres ainsi que leur attribution. L'institut Pasteur était chargé de purifier l'hormone de croissance tandis que la Pharmacie centrale des hôpitaux la conditionnait. De 1973 à 1985, ce traitement est administré à plus de 1 500 enfants. (12)

De 1980 à 1984, la communauté scientifique internationale est progressivement informée du risque de contamination par la maladie de Creutzfeldt-Jakob de patients traités par hormone de croissance extraite. (13) La maladie de Creutzfeldt-Jakob fait partie des maladies à prions ou encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissibles (ESST). Il s'agit d'une maladie neurodégénérative d'issue systématiquement fatale. (14)

Suite à ces annonces, en mai 1985, l'association France Hypophyse décide de mettre en place un procédé d'inactivation à l'urée pour les hormones non encore conditionnées et pour tous

les lots ultérieurs. Des lots non retraités à l'urée ont cependant été écoulés jusqu'en février 1986. (12) L'utilisation d'hormones synthétiques ne débute en France qu'en 1988. (15)

Le premier cas de MCJ iatrogène lié à l'hormone de croissance est identifié en 1989 en France, plusieurs cas surviennent ensuite chaque année. Le principal scandale provient de la distribution d'hormones non traitées pendant 9 mois après l'identification du risque et la décision du retraitement. Au total, 120 cas de MCJ liées à l'hormone de croissance ont été dénombrées en France soit la moitié des cas recensés dans le monde selon la cellule nationale de référence des MCJ. (16) L'enquête a également révélé que l'extraction, le poolage, le conditionnement et la distribution de l'hormone de croissance ne répondaient pas aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en vigueur. (17)

- **L'affaire du sang contaminé**

L'hémophilie correspond à une maladie hémorragique héréditaire liée à un déficit en Facteur VIII (FVIII) pour l'hémophilie A ou en Facteur IX (FIX) pour l'hémophile B. La transmission de l'hémophilie est récessive liée à l'X, elle atteint donc majoritairement les hommes. La gravité des troubles hémophiliques dépend du degré de déficit en facteur (18).

A partir des années 1960, la définition de l'hémophilie et sa prise en charge se précisent. Le Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) créé en 1949, procède au prélèvement du sang, à son analyse et son transport pour toute la France. Le CNTS fabrique également les produits dérivés du sang. Depuis 1952, le sang et ses dérivés relèvent d'une réglementation particulière, distincte de celle des médicaments allopathiques classiques (19).

En parallèle l'épidémie de SIDA apparait en 1981 et se propage rapidement de l'Afrique aux continents nord-américains et européens. (20) Les scientifiques suspectent que la contamination peut s'effectuer par voie sanguine et notamment par transfusion de patient séropositif (c'est-à-dire de patient atteint du virus du VIH mais n'ayant pas encore le stade du SIDA). En 1983, l'entreprise américaine Travenol développe une technique de chauffage du plasma permettant d'inactiver le virus. En France, il faudra attendre le 7 mai 1985 pour que le CNTS mette fin à la production de facteur VIII non-chauffés malgré de nombreuses discussions et mises en gardes provenant des scientifiques français et américains. Pour des raisons économiques, les stocks restant de dérivés sanguins non chauffés n'ont pas été retirés du marché mais écoulés jusqu'à épuisement des stocks. Ils étaient cédés à des tarifs plus faibles et n'étaient plus remboursés à partir du 1<sup>er</sup> octobre 1985. (21)

Le 19 juillet 1985, le premier ministre Laurent FABIUS annonce la systématisation du dépistage qui ne sera publié au JO qu'au 1<sup>er</sup> août de la même année. Ce dépistage ne concerne pour autant pas les stocks déjà constitués. (22)

En février 1985, les sociétés Abbott et Diagnostics Pasteur déposent des demandes d'autorisation pour leurs tests de dépistage du VIH. Les autorisations ont été obtenues le 21 juin 1985 pour le test Elisa de Pasteur et le 24 juillet 1985 pour le test Abbott. Selon un

rapport de l'IGAS, les évaluations ont pris du retard en raison des négociations pour le financement des tests et les modalités d'information des patients séropositifs. (21)

Les différents retards accumulés pour le retrait des produits contaminés, pour l'utilisation de produits chauffés, ainsi que pour le dépistage systématique, ont engendré la contamination de près de 2000 patients hémophiles. Le scandale éclate en France en 1991 par un article dans le journal « L'événement du jeudi » avant de faire la une de nombreux médias. L'affaire est portée en justice dès juin 1992 avec l'ouverture d'un procès et la mise en examen de plusieurs acteurs. Laurent Fabius et d'autres anciens ministres ont également été poursuivis. Les dernières procédures se sont terminées en 2003. (22)

L'affaire de l'hormone de croissance présente de nombreuses similitudes avec l'affaire du sang contaminé puisqu'elles concernent des substances extraites du corps humain, gérées par l'Etat par délégation d'une mission de service publique. (15) Ces affaires ont eu lieu à la même période et ont été traitées conjointement par les médias et autorités.

Ces scandales médiatiques et politiques ont imposé une refonte du système sanitaire réglementaire en France. Ainsi, la loi n°93-5 du 4 janvier 1993 renforce la sécurité des transfusions sanguines et des médicaments dérivés du sang et crée l'Agence du Médicament. L'Agence Française du Sang (AFS) et l'Institut National de la Transfusion Sanguine (INTS) sont créés, respectivement en 1993 et 1994, pour remplacer le CNTS. (19)

L'Agence du Médicament est un établissement public, soumis à un contrôle de l'Etat, chargé principalement d'évaluer et de contrôler la qualité des médicaments à usage humain. L'agence est également dotée d'un service d'inspection qui vérifie la bonne application de la réglementation par les sites pharmaceutiques. (23)

### *1.a.3 Constitution du système actuel*

Dans les années 1990, la notion de « sécurité sanitaire » apparaît dans les médias et est introduite pour la première fois dans le code de la santé publique en 1994. Elle se définit comme « l'ensemble des actions et des procédures permettant de réduire la probabilité des risques ou la gravité des dangers qui menacent la santé de la population et pour lesquelles l'action des pouvoirs publics est nécessaire » (24).

- **Création de l'AFSSAPS**

La loi n° 98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998 poursuit la réforme du système sanitaire débutée en 1993 et la précise. L'Agence du Médicament devient en 1999 l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et d'autres agences sanitaires sont créées pour les domaines alimentaires et environnementaux. « Les produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle » sont dans le champ

de l'Afssaps. Ceci inclut ainsi notamment les médicaments, les dispositifs médicaux, les produits sanguins labiles, les produits de thérapie génique et cellulaire ainsi que les cosmétiques. (4) (25)

Les agences sanitaires ne répondent pas à une définition juridique, il s'agit de personnes morales distinctes de l'Etat, placées sous sa tutelle mais dépourvues de relation hiérarchique avec l'administration. En général, les agences sont des établissements publics administratifs (EPA) gérées par un conseil d'administration et un directeur général qui est nommé par le gouvernement. (24)

L'Afssaps est placé sous la tutelle du ministère de la santé et regroupe des missions de vigilance, d'évaluation, de contrôle et d'inspection. Elle exerce aussi un pouvoir décisionnel important en étant chargée de prendre des mesures de police sanitaire afin de préserver la santé humaine.

L'agence peut notamment suspendre les activités « d'essais, fabrication, préparation, importation, exploitation, exportation, distribution en gros, conditionnement, conservation, mise sur le marché, détention, publicité, mise en service, utilisation, prescription délivrance et administration » de produits de santé. (25) La suspension peut concerner les produits disposant d'une AMM ou bien ceux ne disposant pas d'autorisation préalable à leur mise sur le marché, et est appliquée si un danger pour la santé humaine est identifié ou suspecté, ou lorsque les dispositions législatives et réglementaires ne sont pas respectées. En cas de danger grave, la décision peut aller jusqu'à l'interdiction des activités mentionnées ci-dessus.

L'agence a également le pouvoir « d'enjoindre la personne physique ou morale responsable de la mise sur le marché, de la mise en service ou de l'utilisation de procéder au retrait du produit en tout lieu où il se trouve, à sa destruction (...) et ordonner la diffusion de mises en garde ou de précautions d'emploi ». Le non-respect des décisions de l'Afssaps, mentionnées ci-dessus, était assorti d'une sanction de deux ans d'emprisonnement et de 200 000 francs d'amende. (25)

- **L'affaire du Vioxx**

En 1999, le Vioxx<sup>®</sup> (rofécoxib) est lancé dans de nombreux pays par le laboratoire MSD et obtient notamment une AMM en France. Le rofécoxib, administré par voie orale, constitue un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), au même titre que le célécoxib. Ce médicament était indiqué dans le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte. (26) En 2001, le Vioxx était le 10<sup>ème</sup> médicament le plus vendu au monde avec un chiffre d'affaires annuel de 2,6 milliards de dollars. (27)

Une étude nommée VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Research), publiée en 2000, a comparé l'incidence des événements indésirables entre le rofécoxib et le naproxène. (28) L'étude était initialement concentrée sur les effets gastro-intestinaux mais elle a montré dans le même temps un nombre plus important de crises cardiaques chez les patients prenant du rofécoxib.

En 2002, de nouvelles données de sécurité on dû être ajoutées aux annexes de l'AMM du Vioxx<sup>®</sup>. (29) Plusieurs études ont ensuite été conduites dont certaines sponsorisées par le laboratoire MSD. C'est suite à l'une d'entre elles, nommée APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx), que la commercialisation du Vioxx est arrêtée mondialement le 30 septembre 2004 à l'initiative du laboratoire. Cette étude prospective randomisée a suivi 2 586 patients pendant 3 ans parmi lesquels 1 287 patients ont reçu du rofécoxib tandis que 1 299 ont reçu un placebo. Elle a montré un risque relatif de troubles thrombotiques de 1,92 (IC 95 1,19-3,11 ; p=0,008) par rapport au placebo. Les événements recensés sont principalement des infarctus du myocarde et des AVC ischémiques. La même étude a aussi prouvé un risque relatif de 4,61 (IC 95 1,50-18,83) d'incidence de l'insuffisance cardiaque ou de l'œdème pulmonaire, par rapport au placebo. (30)

A la suite de ce retrait, l'EMA a procédé à une analyse des risques cardiovasculaires pour toute la classe des coxibs. A la suite de cette procédure, la Commission Européenne a adopté le 28 novembre 2005 une décision de maintien du célécoxib sur le marché. (31)

L'impact de cette affaire a été important, surtout aux Etats-Unis où 27 000 plaintes avaient été déposées à la fin de l'année 2006. Durant sa période de commercialisation, le Vioxx aurait causé entre 88 000 et 140 000 événements cardio-vasculaires graves avec un taux de mortalité estimé à 50%. Plusieurs centaines de victimes françaises ont participé à une action de groupe aux Etats-Unis qui a finalement été rejetée en 2006, car il a été décidé que cette affaire devrait être jugée en France. (32)

En France, une plainte réunissant 29 plaignants a été déposée en 2010 mais celle-ci a été classée sans suite par le Tribunal de Grande Instance de Paris suite à un rapport d'expertise n'indiquant aucune preuve de falsification ou rétention d'information par le laboratoire. (32)

- **L'affaire du Médiateur**

L'utilisation d'amphétamines se développe durant la seconde guerre mondiale pour stimuler les performances des troupes et lutter contre leur fatigue. Avec cet usage, de nouvelles propriétés, notamment celle de coupe-faim, sont identifiées. Dès les années 1950, les amphétamines ont été associés à des effets indésirables importants, notamment aux niveaux cardiovasculaire (tachycardie, arythmie, hypertension artérielle, etc) et neurologique (insomnie, dépendance). La recherche et le développement de nouveaux dérivés amphétaminiques amène de nouveaux médicaments anorexigènes sur le marché, notamment la fenfluramine. (33)

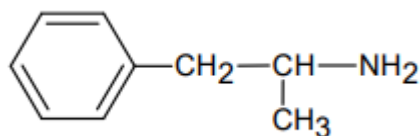
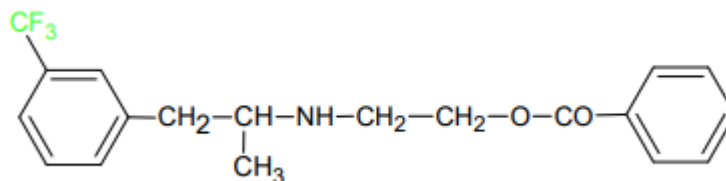


Figure 1: Structure moléculaire de l'amphétamine



Le laboratoire Servier dépose un brevet pour tous les « dérivés trifluorométhylés du phényl-amino propane », comprenant notamment le benfluorex. La Dénomination Commune Internationale (DCI) « benfluorex » a été fixée par l'OMS en 1971 en raison du noyau benzène, du groupement fluoré et de ses propriétés anorexigènes. Le benfluorex fait donc partie des dérivés amphétaminiques ayant un effet anorexigène. (34)



**Figure 2 : Structure moléculaire du benfluorex ((metatrifluoromethyl-phenyl)-1-[β-(benzyloxy) ethyl] amino-2-propane)**

Durant les demandes d'AMM et la commercialisation de la fenfluramine et du benfluorex, le laboratoire Servier soutient deux thèses. La première étant que la fenfluramine et ses dérivés appartiennent à une classe pharmacologique différente des amphétamines ayant moins d'effets indésirables graves. Le laboratoire soutient également que le benfluorex possède des propriétés sur le métabolisme des graisses et des sucres spécifiques par rapport à sa classe des fenfluramines. Il ne serait pas un anorexigène et serait indiqué dans le traitement des hypertriglycéridémies et du diabète de type II. (34)

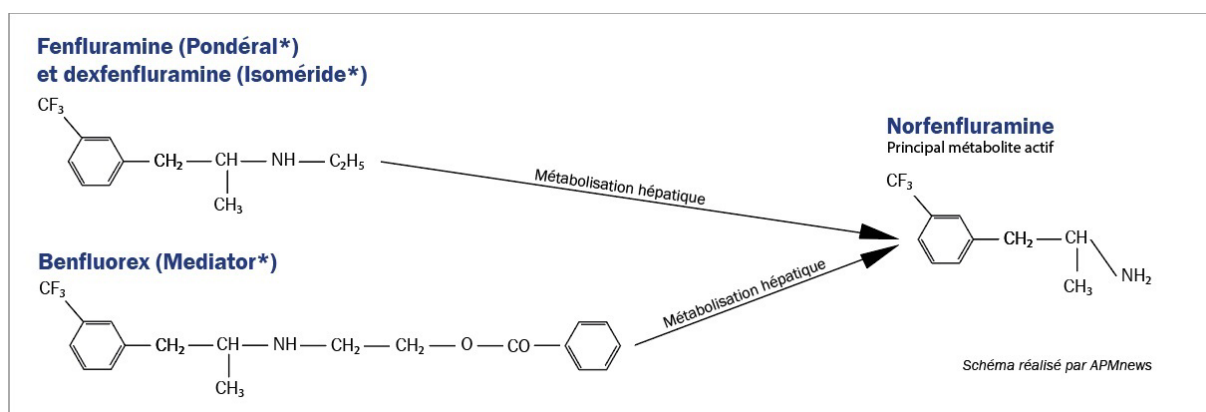
En 1973, le laboratoire demande un changement de ce nom de DCI et propose des dénominations prenant en compte les indications dans les troubles métaboliques plutôt que l'effet anorexigène. La demande sera écartée. De la même façon, en 2007 suite à un changement d'indication, une demande de modification du code ATC est effectuée. L'Afssaps propose le code A16AX (Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme) tandis que le laboratoire effectue une contre-proposition avec le code AX10 (autres médicaments du diabète) et soumet une demande à l'OMS malgré que l'agence française ait émis des réserves. La demande est finalement validée avec la création du code ATC A10BX06 (autres antidiabétiques sauf insuline). (34)

Le 16 juillet 1974, le Mediator (benfluorex) obtient une AMM en France, puis est commercialisé à partir de 1976 par le laboratoire Servier. Il est indiqué comme adjuvant au régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale et dans les hypertriglycéridémies. Lors du renouvellement de l'AMM le 22 avril 1987, l'indication relative aux hypertriglycéridémies est retirée. (34)

A partir de la fin des années 1980, un risque de HTAP (HyperTension Artérielle Pulmonaire) avec les fenfluramines commence à être suspecté. Une étude pharmaco-épidémiologique est alors lancée par les laboratoires Servier (étude IPPHS). L'étude confirme ce risque lié à l'usage des anorexigènes en général, et des fenfluramines en particulier. En 1995, la DGS interdit alors 42 anorexigènes dans les préparations magistrales amaigrissantes, notamment le benfluorex. En parallèle, l'agence du médicament restreint les conditions de prescription des fenfluramines, mais celles du benfluorex restent inchangées. (34)

En 1997, les AMM de la dexfenfluramine et de la fenfluramine sont suspendues en France en raison du risque de valvulopathie cardiaque, en plus du risque de HTAP. Elles seront ensuite retirées le 04 juin 2004. (34)

Des premiers cas de valvulopathie aortique et de HTAP avec le benfluorex sont notifiés à partir de 1999. Sur demande des autorités italiennes, plusieurs réunions du groupe européen de pharmacovigilance sont organisées à partir de 1998. Des rapports italiens relatent la toxicité de la norfenfluramine, qui est un métabolite commun au benfluorex et aux fenfluramines. Après un cas de valvulopathie en Espagne en 2003, Servier retire le Mediator en Espagne et en Italie. (34) En France, de nouveaux cas de valvulopathies sont signalés après 2002. (35)



**Figure 3: La fenfluramine constitue un métabolite commun aux fenfluramines et au benfluorex. Source : APM News 2019 (36)**

Egalement, plusieurs alertes concernant le mésusage du Mediator sont transmises au Comité Technique de pharmacovigilance de l'agence du médicament (CTPV) et font l'objet de 5 réunions entre 1998 et 2004. (34) Ces signalements, émanant de professionnels de santé, de centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et de l'assurance maladie, ont été classés sans suite. Le mésusage se définit comme une utilisation du médicament non conforme aux termes de l'AMM. Dans le cas du Médiateur, le mésusage récurrent consistait en l'utilisation à visée anorexigène. (35)

Entre mai 1995 et novembre 2005, on dénombre 17 réunions du CTPV au cours desquelles le benfluorex a été abordé, notamment pour ses effets indésirables potentiels dont les valvulopathies et HTAP (en lien avec sa parenté structurale avec les fenfluramines), le mésusage comme anorexigène, l'actualité européenne. Le sujet finit par être abordé en Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) en novembre 2005. Il est alors décidé de mettre en place une étude pour réévaluer la balance bénéfices/risques du Médiateur (étude *Regulate*). (35)

En mars 2007, le CNPV demande une réévaluation du benfluorex par la commission d'AMM. Cette commission, réunie le 7 avril 2007, ne décide ni de la suspension, ni du retrait de l'AMM. (35)

En 2009, la lanceuse d'alerte Irène Frachon, pneumologue au CHU de Brest, présente une étude cas-témoin observant 70 % de valvulopathie inexpliquées sous Mediator. Une nouvelle étude observationnelle est demandée aux laboratoires Servier par la CNPV. Après avoir examiné les résultats de l'étude *Regulate* présentés par le titulaire de l'AMM, la CNPV a jugé le signal de risque de valvulopathie comme inacceptable. Une étude de cohorte réalisée par l'épidémiologiste Dr Catherine Hill en utilisant les données de la CNAM, vient confirmer des risques relatifs très élevés d'effets indésirables sévères avec le benfluorex. Bien que les laboratoires Servier proposent uniquement une modification du RCP, la commission d'AMM finit par se prononcer contre le maintien des AMM de benfluorex et les suspendre le 25 novembre 2009. L'AMM du Médiator sera finalement retirée le 20 juillet 2010. (34) (35) (36)

En juin 2010, l'affaire devient publique avec la parution du livre d'Irène Frachon. S'en suivent des répercussions médiatiques très importantes avec près de 4 000 articles retrouvés dans la presse française sur la plateforme Europresse. Une question abordée de façon récurrente est le nombre de victimes présumées. Deux études ont été effectuées mais les résultats diffèrent en raison de méthodologies différentes. La synthèse de ces deux études fait ressortir une estimation de 4 500 hospitalisations et 465 décès pour des valvulopathies. Plus tard, le rapport d'expertise du pôle santé grand public du TGI de Paris évalue à environ 1520 à 2100 décès liés au Médiator. (35) (36)

Plusieurs plaintes sont alors déposées auprès des parquets de Paris et de Nanterre. L'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) sort son rapport d'enquête en 2011 dans lequel elle émet des critiques envers le système français de gestion des médicaments et estime que retrait du médicament aurait dû être décidé en 1999. Les observations de l'Igas forcent le ministre de la santé actuel à annoncer une refonte du système du médicament. (34) (36)

En 2014, le tribunal administratif de Paris déclare que l'Etat est responsable des fautes commises par l'Afssaps à partir de juillet 1999. Le procès pénal débute à Paris en 2019 et se termine en mars 2021 avec la condamnation des laboratoires Servier à indemniser les victimes à hauteur de 180 millions d'euros et à régler 2,718 millions d'euros d'amende pour « tromperie aggravée » et « homicides et blessures involontaires ». L'ANSM doit, quant à elle, verser 303 000 euros d'amendes, principalement pour « homicides et blessures involontaires ». Le tribunal a considéré que l'agence a « failli dans son rôle de police sanitaire ». (36) (37)

- **Loi Bertrand : création de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé**

En 2011, principalement en réaction à l'affaire du Médiateur, Xavier Bertrand, alors ministre du travail, de l'emploi et de la santé, lance les « Assises nationales du médicament » qui se dérouleront du 27 février au 31 mai et impliqueront tous les acteurs du système de santé français. Six groupes de travail ont été constitués sur les objectifs suivants (38) :

- L'évolution des autorisations de mise sur le marché (AMM),
- Le renforcement du système de surveillance du médicament,
- L'encadrement des prescriptions hors AMM,
- Le développement de l'information sur les produits de santé,
- L'optimisation de la gouvernance et la clarification des missions des autorités de santé
- Le renforcement du contrôle et de l'évaluation des dispositifs médicaux.

Ces réflexions aboutissent à une proposition de texte de loi qui sera présentée en conseil des ministres en aout 2011 puis modifiée pour promulgation le 29 décembre 2011. La loi Bertrand a pour objectif affiché de redonner confiance à la population dans le système de santé et repose sur trois axes principaux :

- **La transparence des décisions et des liens d'intérêt.** La déclaration des liens d'intérêt est systématisée aux membres des commissions siégeant auprès des ministres de la santé, ainsi que des agences et organismes d'intérêt. Toutes les déclarations sont disponibles en ligne. De plus, la loi anti-cadeaux est renforcée et l'industrie pharmaceutique doit indiquer toutes les conventions conclues avec les parties prenantes du domaine de la santé sur la base de données publique dédiée (base Transparence Santé).
- **La gouvernance des produits de santé, avec la création de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM),** qui remplace l'Afssaps. Une réorganisation complète de l'agence est effectuée en lui donnant notamment plus de pouvoir.
- **Le renforcement de la pharmacovigilance.** L'ANSM est responsable de la vigilance de tous les produits de santé et est dotée de différents pouvoirs afin de maintenir un profil bénéfices/risques favorable. Elle peut notamment demander la réalisation d'études complémentaires sur l'efficacité et/ou la sécurité du médicament. Par ailleurs, l'inscription au remboursement auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) est conditionnée à la réalisation d'études cliniques versus comparateur clinique existant. (39) (40)

L'ANSM a été créée le 1<sup>er</sup> mai 2012 en remplacement de l'Afssaps dont elle garde toutes les missions et responsabilités. Elle reste un établissement public sous la tutelle du ministre de la santé, dont l'expertise interne a été renforcée. (39)

Un programme de réévaluation du rapport bénéfices/risques de certains médicaments est mis en place. Un comité et un service de déontologie ont été créés pour renforcer la gestion des conflits d'intérêt. L'ANSM peut demander la réalisation d'études clinique supplémentaires au

cours de la vie du médicament et peut diffuser des informations aux professionnels de santé et/ou au grand public, à la charge des laboratoires titulaires des AMM concernés. (38) (39)

Également, pour lui permettre d'effectuer ses nouvelles missions, l'ANSM n'est plus financée par des taxes mais par une subvention de l'Etat. Le pouvoir de police sanitaire est renforcé puisque l'ANSM peut prononcer des sanctions financières ne pouvant dépasser 10% du chiffre d'affaires réalisé. La nouvelle agence sanitaire obtient, en outre, des accès complets aux informations nécessaires à son activité, sans qu'elles soient limitées par le secret professionnel, industriel ou commercial. Elle pourra choisir de suspendre, modifier ou retirer une AMM si nécessaire. (38) (39)

Dans l'objectif d'un meilleur encadrement des pratiques, l'article 18 de cette loi crée les RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation), dispositif unique d'encadrement des prescriptions hors AMM. L'ANSM a la charge d'attribuer et de gérer ces RTU, destinées aux indications pour lesquelles le besoin médical est non couvert et à des molécules présentant un rapport bénéfices/risques présumé favorable. (38)

Pour renforcer l'information des patients et des professionnels de santé, la publicité concernant des médicaments est dorénavant contrôlée à priori par l'ANSM, qui attribue des visas pour tous les documents promotionnels, qu'ils soient destinés au grand public ou aux professionnels de santé. Dans le même objectif, une base de données accessible à tous a été créée. La base de données publique des médicaments répertorie les informations de la HAS (Haute Autorité de Santé) relatives au remboursement et au prix, ainsi que les informations de l'ANSM (Résumé des Caractéristiques du Produit et Notice). (40)

- **L'affaire du Levothyrox<sup>®</sup>**

La glande thyroïde, située à la base du cou, sécrète la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4). Ces hormones interviennent dans les phénomènes de croissance osseuse, le développement intellectuel mental ainsi que dans le métabolisme des glucides et lipides. La production de ces deux hormones est régulée par la production d'une hormone stimulant la glande thyroïde appelée la TSH (Thyroid Stimulating Hormone). (41)

En cas de sécrétion insuffisante de T3 et T4, on parle d'hypothyroïdie. Elle se caractérise par un ralentissement du métabolisme provoquant des symptômes variés et peu spécifiques, notamment une fatigue chronique, une prise de poids, des troubles de la mémoire ou encore une plus grande sensibilité au froid. (41) (42) Cette affection touche plus fréquemment les femmes avec un rapport hommes/femmes de 1/10, et survient principalement à partir de 60 ans. Sa prévalence est estimée à 1 à 2 %. (42)

Le Levothyrox<sup>®</sup> est un médicament à base de lévothyroxine sodique, indiqué dans les hypothyroïdies et/ou les circonstances pour lesquelles il est nécessaire de freiner la sécrétion de TSH. La lévothyroxine fait partie des médicaments dits « à marge thérapeutique étroite »,

c'est-à-dire qu'une faible variation de dose peut générer une variation significative de l'efficacité du traitement. (43)

L'ANSM, à la suite d'une enquête nationale de pharmacovigilance et de recommandations de la FDA aux Etats-Unis, demande au laboratoire Merck-Serono de modifier la formulation du Levothyrox<sup>®</sup> afin d'améliorer la stabilité de la substance active dans le temps, et de retirer le lactose, excipient à effet notoire. En mars 2017, la nouvelle formulation du Levothyrox<sup>®</sup> arrive sur le marché français. (43) (44)

Les professionnels de santé sont informés de la mise à disposition de cette nouvelle formulation, accompagnée d'un changement de couleur des boîtes et blisters, par un courrier diffusé par le laboratoire sous l'autorité de l'ANSM. Ce courrier invite les prescripteurs à confirmer le maintien de l'équilibre thérapeutique par une évaluation clinique et biologique 6 à 8 semaines après le changement, incluant un contrôle de la TSH. (45)

Dès la mise à disposition de la nouvelle formule, une enquête nationale de pharmacovigilance a été initiée par l'ANSM. Entre fin mars et fin novembre 2017, 17 310 cas ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance, déclarés par les patients dans 90 % des cas, contre environ 10 notifications par an avec l'ancienne formule. (42) (46)

Plusieurs causes différentes à ce nombre anormal d'effets indésirables ont été recherchées. La marge thérapeutique de la lévothyroxine étant étroite, le changement de formulation pourrait provoquer un déséquilibre thyroïdien chez certains patients. Autre théorie, la nouvelle formulation contiendrait des substances causant de nouveaux effets indésirables, le mannitol a notamment été pointé du doigt par des associations de patients. Enfin, certains ont parlé d'un effet nocebo lié à ce changement. (43)

Avec la pression croissante des associations de patients, la ministre des solidarités et de la santé, Agnès Buzyn, annonce la diversification des médicaments contenant de la levothyroxine, et notamment des lots d'autres pays européens contenant l'ancienne formulation du Levothyrox<sup>®</sup>. Egalement, pour plus de transparence sur ce changement de formulation, différentes données, habituellement confidentielles, ont été rendue publiques sur le site de l'ANSM. (47)

L'ANSM a procédé à quatre analyses différentes, à partir de septembre 2017, permettant notamment de confirmer que la nouvelle composition du Levothyrox<sup>®</sup> est conforme à celle approuvée dans le dossier d'AMM, que sa concentration en levothyroxine est comparable à l'ancienne formule. Ces études ont aussi montré qu'aucune substance potentiellement nocive supplémentaire n'était présente par rapport à l'ancienne formule. (48) Le mannitol est dépourvu d'effets notoires au vu de la dose comprise dans le Levothyrox<sup>®</sup>.

L'enquête nationale de pharmacovigilance s'est poursuivie jusqu'en avril 2018 et a été étendue à toutes les spécialités à base de levothyroxine. Les données issues de la base de déclaration de l'ANSM et des bases de données des laboratoires ont été utilisées. Cette

enquête a relevé des cas de patients pour qui le passage à la nouvelle formule a effectivement engendré un déséquilibre thyroïdien. Dans de nombreux autres cas, les patients faisaient état de signes d'hypo- ou hyperthyroïdie avec des valeurs de TSH normales. Les analyses n'ont donc pas pu proposer d'hypothèse pour identifier des profils à risques ou la cause de l'augmentation d'effets indésirables. (43) (46)

Une étude de pharmaco-épidémiologie réalisée en parallèle avec la base de données de l'Assurance Maladie n'a pas démontré de hausse des problèmes de santé graves après le passage à la nouvelle formule. Elle a cependant montré une augmentation des consultations de ville, notamment avec les médecins généralistes et endocrinologues. (46)

L'impact de la médiatisation de cette affaire, sur les effets indésirables notifiés a été questionné. Six facteurs ont été identifiés pour expliquer ces crises, sur la base d'une affaire similaire de changement de formulation à partir de lévothyroxine en Nouvelle-Zélande. Ces facteurs sont : un défaut d'information des patients, l'intervention de leaders d'opinion (journalistes et acteurs célèbres), une couverture médiatique importante, l'absence d'alternatives thérapeutiques (au début de la crise), et le changement d'excipient. (43)

Cette affaire a montré l'importance de l'information des patients de tout changement susceptible d'avoir un effet clinique. Egalement, en cas de crise comme celle-ci, il a été observé une accélération des processus d'AMM pour des spécialités à base de levothyroxine.

## I. b La régulation sanitaire au niveau Européen

### *I.b.1 Vers une harmonisation internationale des requis de l'industrie pharmaceutique*

Pour aborder l'évolution de la réglementation pharmaceutique concernant la France, le contexte international nécessite d'être décrit.

Comme décrit ci-dessus en partie I.a.2, les principes de l'AMM sont harmonisés en Europe en 1965 par la directive 65/65/CEE. Cela fait suite à l'affaire mondiale du thalidomide. Le comité des spécialités pharmaceutiques est ensuite créé en 1975, ce dernier est composé de représentants, experts scientifiques, de chacun des états membres de l'Union Européenne. La Norvège, l'Islande et le Liechtenstein se joignent à l'Espace Economique Européen en 1994 et suivent ainsi sa réglementation pharmaceutique. (49)

L'évaluation des médicaments se construit autour de trois critères principaux qui sont la qualité, la sécurité et l'efficacité. Les exigences des autorités sont explicitées sous formes de « guidelines » ou notes explicatives. Ces « guidelines » constituent des normes scientifiques, rédigées par des experts, revues par des représentants de l'industrie et validées par les autorités. Les guidelines européennes sont publiées par la Commission Européenne. Ces notes

explicatives sont utilisées par les laboratoires pharmaceutiques pour constituer les dossiers d'AMM. (49)

A la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, l'industrie pharmaceutique s'internationalise de plus en plus et fait face à des exigences divergentes entre les différentes autorités. Ces différences complexifiaient la mise à disposition des médicaments sur certains marchés et nécessitaient notamment la réalisation d'essais supplémentaires coûteux. (50) (51)

Face à ce constat, l'Europe, premier exportateur de médicaments dans le monde à cette période, initie la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) en 1990, renommé depuis en Conseil International d'Harmonisation. L'objectif était d'établir une harmonisation internationale. L'ICH réunit à la fois les autorités de santé et les représentants de l'industrie pharmaceutique de l'Europe, des Etats-Unis et du Japon. (50)

L'harmonisation des requis a été structurée selon les 3 grands critères que sont la qualité (Q), la sécurité préclinique (S) et l'efficacité clinique (E), auxquels viennent s'ajouter les sujets plus globaux, multidisciplinaires (M). Parmi les harmonisations multidisciplinaires, on retrouve notamment le format de dossier d'AMM CTD (Common Technical Document), dont l'utilisation est obligatoire en Europe depuis 2003. (51)

L'élaboration de nouvelles lignes directrices s'effectue à la demande d'experts du domaine concerné, le document doit ensuite être validé par les trois autorités et les trois fédérations industrielles provenant des 3 régions. A l'issue d'une phase de consultation publique du projet, la ligne directrice finale est publiée sans pour autant être opposable. En effet, toutes les lignes directrices doivent être transposées dans la réglementation de chaque région afin de d'être opposables. (50)

Les lignes directrices de l'ICH apportent un soutien scientifique important à l'industrie pharmaceutique, résultant en l'obtention de médicaments de qualité pour les patients.

### *1.b.2 Agences et réglementations communautaires*

Depuis la directive 65/65/CE, la gestion européenne du médicament s'est construite progressivement. L'Europe du médicament se concrétise avec la création de l'agence européenne du médicament (EMA) en 1995. Cette agence supranationale a été créée par le règlement 2309/93 de la Commission Européenne. L'agence est composée notamment du comité des médicaments à usage humain (CHMP) et du comité des médicaments vétérinaires, d'un secrétariat, un conseil d'administration et un directeur exécutif propre. (52) Un schéma résumant les acteurs principaux de la réglementation du médicament décrits dans cette partie est présenté en Annexe 1.



- **Procédures d'obtention d'AMM**

Dans ce contexte, une nouvelle procédure d'AMM, dite « **centralisée** », est instaurée. Cette procédure passe par une évaluation unique du dossier par le CHMP permettant l'obtention d'une autorisation unique valable dans l'ensemble de l'Espace Economique Européen. Le CHMP se réunit une fois par mois, il est composé d'un représentant de chaque pays membre auxquels peuvent s'ajouter des experts. Pour chaque médicament, un pays « Rapporteur » et un autre « Co-rapporteur » sont nommés parmi les membres du comité. Ces derniers sont responsables de l'évaluation scientifique du dossier de demande et soumettent le rapport d'évaluation au comité pour avis final selon des calendriers prédéfinis. Si le CHMP émet une opinion positive et transmet sa recommandation à la Commission Européenne. La délivrance d'une Autorisation de Mise sur le Marché centralisée, de même que sa suspension ou son retrait, relève de la Commission Européenne qui s'appuie pour cela sur les avis fournis par l'EMA. (53)

La coopération européenne s'étoffe en 1995 avec les procédures d'AMM **décentralisées (DCP)** et de **reconnaissance mutuelle (MRP)**. Ces procédures se basent sur une évaluation unique du dossier d'AMM par les autorités sanitaires d'un Etat Membre de Référence (RMS Reference Member State), reconnue par des Etats Membres Concernés (CMS Concerned Member States) aboutissant à une autorisation valide dans plusieurs pays européens. Dans le cadre de ces procédures, les autorités responsables des autorisations sont les agences sanitaires nationales du RMS et des CMS.

A partir de 1995, les agences sanitaires nationales de l'Union Européenne ont formé un groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle pour faciliter la coordination entre elles. Ce groupe de facilitation est remplacé par le groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (CMDh) en novembre 2005 par la directive 2004/27/EC. Le CMDh, de la même façon que le CHMP, est composé d'un représentant de chaque Etat membre et se réunit une fois par mois. Il est principalement responsable de l'examen des questions et des désaccords liés aux autorisations de mise sur le marché en procédures DCP et MRP. (54)

- **Code communautaire des médicaments**

En 2001, avec la directive 2001/83/CE, la Commission Européenne institue le code communautaire des médicaments à usage humain, toujours en vigueur en 2022. Ce texte très complet consolide la réglementation des médicaments à usage humain et réunit tous les dispositifs déjà mis en place, notamment ceux décrits ci-dessus. La directive s'articule autour de 14 titres listés ci-dessous (55) :

*TITRE I – DEFINITIONS*

*TITRE II – CHAMP D'APPLICATION*

*TITRE III – MISE SUR LE MARCHE*

*TITRE IV – FABRICATION ET IMPORTATION*

*TITRE V – ETIQUETAGE ET NOTICE*

*TITRE VI – CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS*

*TITRE VII – DISTRIBUTION EN GROS*

*TITRE VII BIS – VENTE A DISTANCE AU PUBLIC*

*TITRE VIII – PUBLICITE*

*TITRE VIII BIS – INFORMATION ET PUBLICITE*

*TITRE IX – PHARMACOVIGILANCE*

*TITRE X – DISPOSITIONS PARTICULIERES CONCERNANT LES MEDICAMENTS*

*DERIVES DU SANG ET DU PLASMA HUMAIN*

*TITRE XI – SURVEILLANCE ET SANCTIONS*

*TITRE XII – COMITE PERMANENT*

*TITRE XIII – DISPOSITIONS GENERALES*

*TITRE XIV – DISPOSITIONS GENERALES*

Les informations et documents à fournir dans le dossier d'AMM sont indiqués, tout comme le critère principal pour l'obtention de l'autorisation, qui est le rapport bénéfices/risques favorable. Au-delà de cette directive qui a posé un socle réglementaire très complet pour l'industrie pharmaceutique en Europe, des avis au demandeur et lignes directrices précisent et décrivent plus en détail le format des dossiers de demande d'autorisation initiale et de modification. Le volume 2A présente les procédures d'AMM. Le volume 2B s'attache à la présentation et au contenu du dossier, notamment avec le format eCTD, mis en place par l'ICH. Les lignes directrices réglementaires sont présentées en volume 2C. Les dernières versions de tous ces documents sont mises à disposition en ligne sur le site de la Commission Européenne. (56)

Pour compléter et préciser les renseignements fournis par la Commission Européenne, de nombreux documents tels que des Guides de bonnes pratiques, des Foires aux Questions ou encore des documents modèles, sont élaborés par l'EMA pour les AMM centralisées et par le CMDh pour les AMM en DCP et MRP. Ces documents sont généralement élaborés en coordination entre ces instances, et avec la Commission Européenne, ils sont disponibles sur internet.

### *I.b.3 Procédures d'arbitrage européen*

La directive 2001/83/CE, au-delà de renforcer les dispositifs réglementaires d'obtention d'AMM, met en place les procédures de saisine ou « *referral* », qui sont des dispositifs supplémentaires de réévaluation des médicaments. Ces procédures sont utilisées en cas de problème pouvant toucher la sécurité ou le rapport bénéfice/risques d'un ou plusieurs médicaments. Elles peuvent être initiées par un état membre, par la Commission Européenne

ou par le titulaire de l'AMM, et peuvent concerner un ou plusieurs médicaments, même de classes thérapeutiques différentes. (55)

Ces saisines sont alors évaluées par l'EMA qui fournit alors une recommandation harmonisée pour l'ensemble de l'UE. Selon la base légale de la saisine, l'évaluation peut faire intervenir le comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (PRAC), avant le CHMP ou le CMDh. Les principales saisines relatives à la sécurité des médicaments sont décrites ci-dessous, accompagnées d'un exemple illustrant chaque procédure : (55) (56)

Type de saisine	Principe	Exemple
<p><i>Article 107i (Dir 2001/83/CE)</i></p>	<p><b>Procédure d'urgence de l'union</b></p> <p>Cette procédure est déclenchée lorsqu'un état membre ou la Commission Européenne considère qu'un problème de <b>sécurité</b> nécessite une action urgente. Cette procédure peut provoquer la suspension ou le retrait de l'AMM ou bien des modifications majeures de l'AMM.</p>	<p><b>Diane 35<sup>®</sup> et ses génériques (57) (58)</b></p> <p>L'association d'acétate de cyprotérone 2 mg et d'éthinylestradiol 35 µg est commercialisée en France depuis 1987 et indiquée dans le traitement de l'acné chez la femme.</p> <p>Sur la base de données de pharmaco-épidémiologie montrant un risque thromboembolique veineux multiplié par 4 chez les femmes recevant Diane 35<sup>®</sup> par rapport aux femmes ne prenant pas de contraception orale, l'ANSM suspend les AMM de Diane 35<sup>®</sup> et ses génériques en février 2013. Elle lance une procédure européenne selon l'article 107i.</p> <p>Après évaluation par le PRAC, le CHMP et le CMDh se sont positionnés le 29 mai 2013 pour un rapport bénéfices/risques favorable, sous réserve des mesures de minimisation des risques de thromboembolie soient prises. La Commission Européenne a rendu son avis, juridiquement contraignant le 25 juillet 2013. L'ANSM a donc dû lever les suspensions de ces AMM en janvier 2014 et ces spécialités sont revenues sur le marché français.</p> <p>Cependant, conformément à la décision de la Commission Européenne, l'indication a été restreinte, les informations du RCP ont été renforcées au sujet des thromboembolies et un Plan de Gestion du Risque a été mis en place.</p>
<p><i>Article 31 (Dir 2001/83/CE)</i></p>	<p><b>Procédure de saisine dans l'intérêt de l'union</b></p> <p>Procédure utilisée en cas de problématique mettant en jeu les intérêts de l'Union. La notion d'« intérêt de</p>	<p><b>Médicaments à base d'Ifosfamide (59)</b></p> <p>L'ifosfamide, administré par voie intraveineuse, est indiqué dans le traitement de certains cancers, dont des tumeurs solides et des lymphomes. Il est disponible sous forme de poudre pour solution pour perfusion, de solution prête à l'emploi, ou en solution</p>

	<p>d'Union » fait référence aux intérêts de santé publique, plus précisément liés à <b>la sécurité, la qualité ou l'efficacité de médicaments.</b></p> <p>Il s'agit de la procédure de saisine la plus utilisée (120 procédures sont répertoriées au 10/05/2022 sur le site de l'EMA).</p>	<p>à diluer.</p> <p>Deux études, parues en 2019 suggéraient que le risque d'encéphalopathie était plus élevé avec l'ifosfamide en solution qu'avec l'ifosfamide en poudre. Le risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide est connu, il est très fréquent et généralement réversible. A la demande de la France, une procédure d'arbitrage européen au titre de l'article 31 a débuté en 2020.</p> <p>Le PRAC a évalué les données disponibles et conclu qu'un risque accru d'encéphalopathie à l'ifosfamide en solution ne pouvait être ni confirmé ni exclu par manque de données. Ainsi l'EMA a estimé que les bénéfices de l'ifosfamide en solution restent supérieurs à leurs risques dans le traitement de différents types de cancers. Une mise en garde a été ajoutée au RCP et à la notice. La Commission Européenne a adopté sa décision finale juridiquement contraignante le 21 juin 2021.</p>
<p><i>Article 20 (règlement CE n° 726/2004)</i></p>	<p><b>Procédure pour les AMM centralisées uniquement</b></p> <p>Lorsqu'un problème pouvant affecter <b>la sécurité, la qualité ou l'efficacité</b> d'une ou plusieurs AMM centralisée est identifié, cette procédure pourra être utilisée. Si les seules spécialités concernées sont enregistrées en procédure d'AMM centralisée, elle est utilisée en lieu et place des procédures de l'article 31 ou de l'article 107i.</p>	<p><b>Vaccins anti-HPV (60)</b></p> <p>Les spécialités Cervarix®, Gardasil® et Gardasil 9®, enregistrées en procédure centralisée, sont des vaccins contre le virus du papillome humain, administrés en vue de prévenir le cancer du col de l'utérus et d'autres cancers liés à ce virus.</p> <p>A la demande du Danemark, le PRAC a étudié la possibilité d'un lien entre ces vaccins et le développement de syndrome douloureux régional complexe (CRPS) et de syndrome de tachycardie posturale orthostatique (POTS). L'évaluation n'a pas démontré de différence entre l'incidence globale du CRPS et du POTS chez les jeunes filles vaccinées, par rapport aux jeunes filles non vaccinées.</p> <p>Le 19 novembre 2015, l'EMA conclut que les données disponibles n'appuient pas l'hypothèse selon laquelle les vaccins anti-papillomavirus sont à l'origine du CRPS ou du POTS. Les AMM ont alors été maintenues telles quelles, par la décision de la Commission Européenne le 12 janvier 2016.</p>

- **Plan de Gestion du Risque (PGR) et Mesures Additionnelles de Réduction du Risque (MARR)**

De nombreuses procédures d'arbitrage aboutissent au renforcement de l'information pour les professionnels de santé et/ou les patients. Cela peut passer par l'ajout de mises à garde dans le RCP et la notice.

Pour garantir le suivi des risques de pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2010/84/UE, requiert la mise en place d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) pour tout nouveau médicament. (61) Le PGR décrit le système de gestion des risques associés au médicament et mis en place par le titulaire d'AMM, à la demande des autorités ou non. Si la portée du RCP et de la notice n'est pas estimée suffisante par les autorités pour un risque identifié, le PGR doit prévoir des Mesures Additionnelles de Réduction du Risque (MARR). Les MARR sont destinés à prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'effets indésirables associés à un médicament, leur gravité et/ou leur impact sur les patients. Il peut s'agir par exemple de lettres adressées aux professionnels de santé, d'informations sous forme de brochures, sites web, vidéos destinés aux patients et/ou aux professionnels de santé. (62)

- **Un système de plus en plus réglementé, à différents niveaux**

En conclusion, le système réglementaire actuel autour du médicament s'est construit peu à peu, au gré de différentes affaires sanitaires ayant donné lieu à de nouveaux dispositifs, d'abord au niveau national puis international.

Dans la revue de l'historique de construction de l'environnement réglementaire pharmaceutique actuel, deux affaires, qui n'ont pas été développées dans cette partie, seront étudiées en parties II et III. Il s'agit de deux affaires ayant eu un impact significatif et concret sur les réglementations et donc également sur les activités en industrie pharmaceutique. En partie II, le valproate de sodium et l'affaire française autour de ses effets tératogènes seront décrits. Par la suite, une affaire ayant un rayonnement international sera analysée avec la découverte des impuretés nitrosaminiques dans les sartans.

## II - L'affaire du Valproate de sodium - Pictogramme Grossesse

### II.a Le valproate de sodium ou Depakine®

L'acide valproïque, aussi appelé valproate ou acide n-dipropylacétique, a été synthétisé en 1882 par Burton. Son effet antiépileptique a été découvert de manière fortuite en 1963 par Pierre Eymard, à l'université de Lyon. Son sel de sodium, le valproate de sodium, est commercialisé en France comme antiépileptique à partir de 1967. (63)

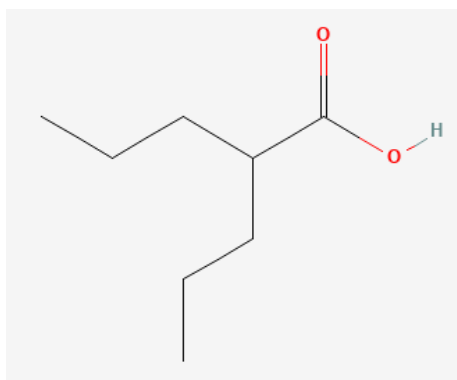


Figure 4 : Structure moléculaire de l'acide valproïque (64)

Plusieurs médicaments à base d'acide valproïque ou des dérivés sont commercialisés depuis de nombreuses années en France. Des génériques des spécialités listées ci-dessous sont également commercialisés par plusieurs laboratoires.

Nom de marque	Principe actif	Date d'obtention de la première AMM	Indication actuelle (réduite)
DEPAKINE®	valproate de sodium	1974	Traitement des épilepsies généralisées et partielles
DEPAKINE CHRONO®	valproate de sodium et d'acide valproïque	1987	
MICROPAKINE®		2002	
DEPAKOTE®	divalproate de sodium	1985	Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire.
DEPAMIDE®	valpromide	1977	

Les médicaments à base de valproate sont des traitements de référence dans l'épilepsie et les troubles bipolaires, ils sont largement prescrits en France. Le valproate est aussi prescrit hors AMM, notamment pour prévenir les migraines et dans les douleurs cancéreuses.

L'acide valproïque agit au niveau du système nerveux central contre différents types de crises convulsives. Plusieurs actions ont été identifiées, une première action directe en bloquant les canaux calciques neuronaux voltage-dépendants et la deuxième par l'activation du système GABAergique. Il convient de préciser que les mécanismes d'action restent très mal connus et controversés, ils diffèrent ainsi selon les sources et on ne retrouve pas de corrélation directe entre les mécanismes et l'effet anticonvulsivant. (65) (66)

## II.b Effets sur la reproduction et le développement

### *II.b.1 Définitions*

Selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), une substance est « **tératogène** » lorsqu'elle est susceptible de provoquer des malformations, ou atteintes morphologiques, chez les enfants exposés in utero. Environ 2 à 3 % des enfants présentent une malformation congénitale majeure dans la population générale. La prise de médicaments ou de substances tératogènes augmente ce pourcentage. Au contraire, l'arrêt ou la non-prise d'un traitement durant une grossesse peut avoir des conséquences tout aussi importantes sur la santé de la mère et/ou de l'enfant. Il convient ainsi de réévaluer la balance bénéfices/risques de tout traitement lors d'une grossesse, et plus précisément de ses différents stades. (67)

D'autres effets délétères sont également observables lors de la prise de médicament durant la grossesse.

Certains médicaments, dits « **fœtotoxiques** », sont à l'origine d'effets sur la croissance fœtale, la maturation histologique ou la fonction des organes. Ces effets sont irréversibles et plus ou moins sévères, ils surviennent lorsque les médicaments sont administrés entre le début du deuxième trimestre et la fin de la grossesse. (67) (68)

Les effets **néonataux** sont liés à des prises de médicaments en fin de grossesse ou pendant l'accouchement, et apparaissent chez le nouveau-né. (68)

Les effets « **à distance** » sont des effets diagnostiqués ultérieurement chez l'enfant, voire sur la descendance. Ils peuvent concerner notamment des troubles cognitifs ou reproductifs. Aucune période à risque spécifique n'a été identifiée pour ce type de troubles. (68)

- **Phase du « tout ou rien »**

De la conception à la fin de l'implantation, soit 12 jours, on parle de la loi du « tout ou rien », c'est-à-dire que soit la substance causera la mort de l'embryon soit il survivra sans effet néfaste. Cette théorie repose uniquement sur de l'expérimentation animale. Toutefois, le fait que les échanges entre la mère et l'embryon soient peu importants durant cette période tend vers un faible risque pour l'embryon.

- **Période embryonnaire**

La période d'organogenèse ou embryonnaire, s'étend du 13<sup>ème</sup> au 56<sup>ème</sup> jour après conception. Il s'agit de la phase durant laquelle les organes se constituent selon un calendrier précis, propre à chaque organe (voir figure 6). Une substance tératogène ne pourra plus affecter un organe déjà formé, c'est donc lors de cette phase que les risques de malformation sont les plus importants. La période durant laquelle un médicament, pourra, ou non, être prescrit, varie ainsi selon les organes qu'il est susceptible d'affecter.

- **Période fœtale**

Après le développement des organes, débute la phase fœtale qui se poursuit jusqu'à la fin de la grossesse. Au fur et à mesure de la maturation des organes, les médicaments auront un effet de plus en plus proche de celui chez l'adulte. (67)

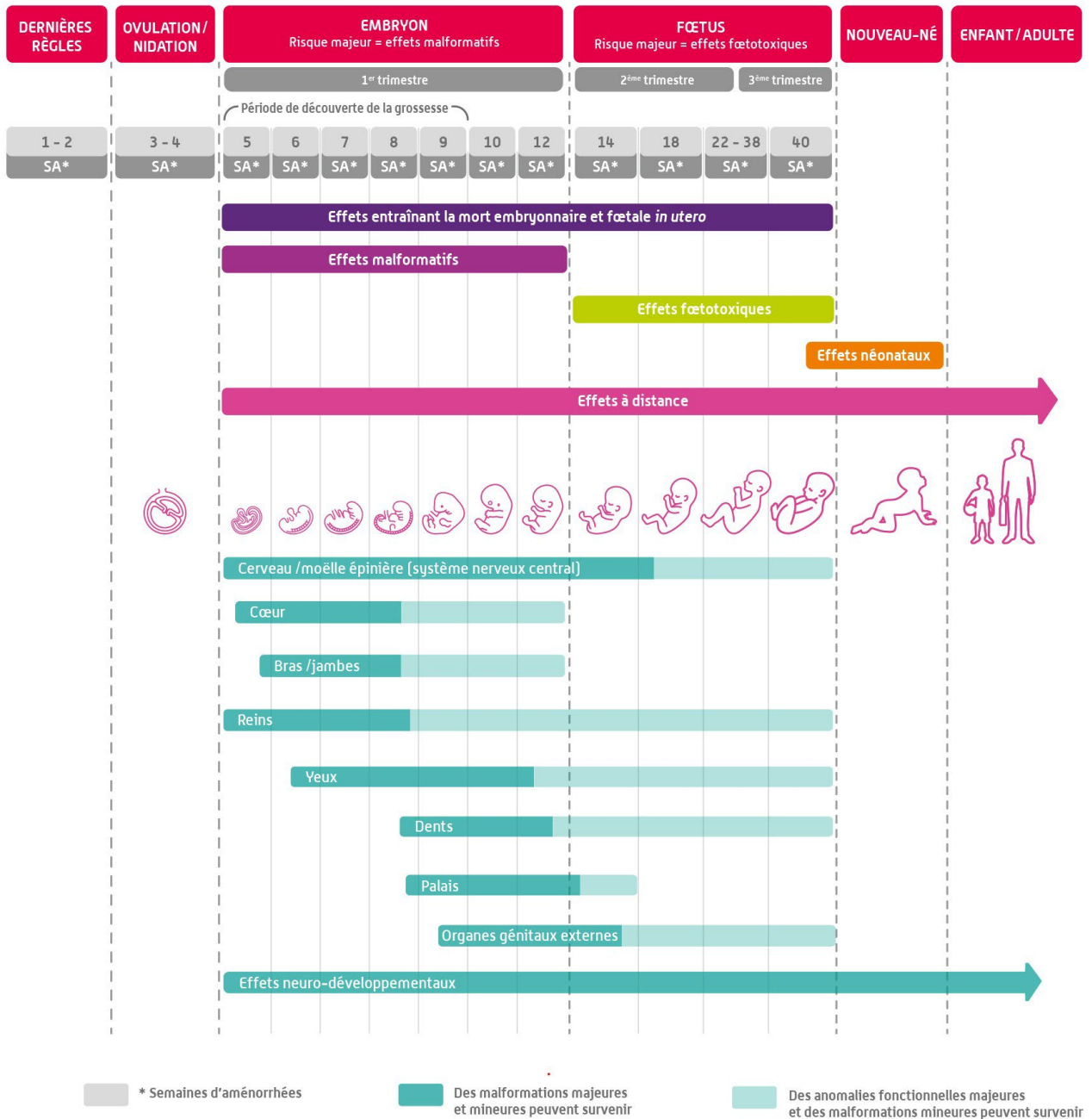


Figure 5 : Risques liés à la prise de médicaments en fonction de la période de grossesse (68)



## II.b.2 L'effet tératogène du valproate

- **Découverte de l'effet malformatif du valproate (1968-1986)**

Un article publié dans The Lancet en 1968 a signalé l'observation de 6 cas de mères ayant été traitées avec des associations d'antiépileptiques et ayant donné naissance à des nourrissons atteints de malformations telles que des becs de lièvre ou des fentes palatines. (69) Après une étude rétrospective sur le sujet, les chercheurs ont identifié un risque de malformation congénitale doublé chez les mères prenant des traitements antiépileptiques. Les traitements impliqués étaient principalement le phénobarbital et le phénytoïne, l'acide valproïque n'a pas été inclus dans cette étude. (70)

En 1980, dans le British Medical Journal, une synthèse des données publiées indique que malgré ses effets tératogènes chez l'animal, aucun cas de malformation congénitale n'a été rapporté avec le valproate de sodium. Cet article conclut sur un **risque tératogène probablement faible** des médicaments antiépileptiques, qui ne justifie donc pas de modification du traitement en cas de grossesse. (71)

Il faut attendre le **début des années 80** pour que plusieurs publications fassent état de cas de **malformations congénitales** chez des bébés exposés au valproate in utero. A l'Institut Européen des Génomutations à Lyon, sur 146 cas de spina bifida aperta, 9 bébés étaient nés de mère épileptique traitée au valproate de sodium durant le premier trimestre de leur grossesse. Et parmi 72 bébés malformés nés de mère épileptiques, 10 nouveau-nés étaient atteints de spina bifida dont 9 cas (soit 90 %) issus de mères traitées au valproate. Tandis que sur les 61 cas d'autres types de malformations, la mère avait pris du valproate dans 34,4 % des cas (21 naissances). Le centre américain pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) décide alors la création d'un registre des grossesses sous valproate. Il considère un risque de spina bifida de 1 à 2% pour les mères traitées par acide valproïque ou valproate de sodium. (72) (73) (74) (75)

Une synthèse de 13 études prospectives, publiée en 1986, confirme un lien entre le valproate et les **malformations du tube neural** avec un risque augmenté de 1 à 5 %. (76)

- **Découverte des effets neuro-développementaux du valproate (1980-2008)**

A partir des années 80-90, quelques études suggèrent un effet délétère sur les capacités cognitives à long terme mais le niveau de preuve apporté par ces études ne permettait pas de conclure de façon certaine.

L'étude prospective multicentrique NEAD (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs), initiée en 1999, a suivi une cohorte de 330 femmes ayant reçu un des 4 antiépileptiques les plus répandus pendant leur grossesse, en monothérapie. (77) Les épileptiques étaient la carbamazépine, la lamotrigine, la phénytoïne et le valproate. Le suivi a

été effectué du premier trimestre de grossesse jusqu'aux 6 ans des enfants. Cette étude a fait l'objet de plusieurs publications notamment en 2009. Les résultats intermédiaires publiés ont montré qu'à l'âge de 3 ans, les enfants exposés au valproate in utero ont un **QI moyen** de 92 soit **inférieur** de 9 points à celui des enfants exposés à la lamotrigine, de 7 points à celui des enfants exposés à la phénytoïne, et de 6 points à celui des enfants exposés à la carbamazépine. Ces résultats ont confirmé le risque accru d'altération de la fonction cognitive avec le valproate. (74) (78)

Les résultats définitifs de l'étude NEAD concluent que **l'exposition foetale au valproate réduit, de manière dose-dépendante, les capacités cognitives à l'âge de 6 ans**. Les résultats sur le QI sont similaires à 6 ans par rapport aux résultats à 3 ans. Au-delà de l'effet sur le QI, une corrélation négative entre des doses élevées de valproate et les capacités verbales, les capacités non verbales, la mémoire et les fonctions exécutives a été prouvée avec le valproate. D'autres études aboutissent aux mêmes conclusions, des données limitées suggèrent également en 2013 que l'exposition au valproate in utero augmente le risque de **troubles déficitaires de l'attention** avec ou sans hyperactivité. (74) (79) (80) (81)

De plus, à partir 2008, on constate une association entre la prise de valproate durant la grossesse et un **risque accru de trouble du spectre autistique** (environ 3 fois plus élevé) **et d'autisme infantile** (environ 5 fois plus élevé) **chez la descendance**. (82) (83) Selon la classification internationale des troubles mentaux (DSM-5), les troubles du spectre de l'autisme sont des troubles du neuro-développement caractérisés par des perturbations dans les domaines des interactions sociales et de la communication, et par des comportements, intérêts et activités au caractère restreint et répétitif.

- **Connaissances actuelles sur les effets du valproate**

Une méta-analyse, publiée en 2008, montre que **10,73 % des enfants de mères épileptiques exposées au valproate in utero en monothérapie souffrent de malformations congénitales**. En polythérapie avec un autre médicament, le pourcentage de malformations est de 9,79 %, et de 25 % avec 2 ou plus traitements antiépileptiques concomitants. **Le risque tératogène est d'autant plus élevé que la dose de valproate est élevée**, mais il existe dès les plus faibles doses. Les malformations les plus fréquemment retrouvées sont des anomalies de fermeture du tube neural (principalement des spina-bifida), mais également des dysmorphies faciales, becs-de lièvres, fentes palatines, des troubles cardiaques, rénaux et urogénitaux, des anomalies des membres. (84)

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes indique sur son site internet l'état actuel des connaissances sur cette substance active. Les données principales sur les différents effets de l'acide valproïque sont ainsi résumées (85) :

- L'acide valproïque se retrouve dans le placenta en concentration équivalente ou supérieure aux concentrations maternelles.

- Le risque d'anomalies de fermeture du tube neural (principalement des spina bifida) est associé à l'administration de valproate entre 4 et 6 semaines d'aménorrhée. Entre 4 et 9 semaines, il peut causer des malformations cardiaques.

Concernant les troubles du développement, l'exposition au valproate in utero est associée aux effets suivants :

- La fréquence et la gravité des effets sont proportionnelles à la dose de valproate mais une dose seuil en-dessous de laquelle aucun risque n'existe ne peut être établie,
- La période à risque de diminution du QI et de troubles du développement s'étend sur l'ensemble de la grossesse,
- Le QI global des enfants est diminué d'environ 10 points, avec un effet principal sur le QI verbal jusqu'à l'âge de 10 ans :
  - o QI verbal inférieur à 80 chez 20 à 40 % des enfants
  - o Le soutien scolaire et la rééducation orthophonique sont 2 à 6 fois plus fréquents
- Les troubles du spectre de l'autisme sont 5 à 6 fois plus fréquents,
- Le risque de troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité est multiplié par 1,5.

## II.c Gestion sanitaire de ces risques

### *II.c.1 Evolutions de l'information aux professionnels de santé et au public jusqu'aux années 2000*

Le décret 85-1216 du 30 octobre 1985, appliquant la directive communautaire 83/570/CEE dans le Code de la Santé Publique, introduit le résumé des caractéristiques du produit (RCP), devant accompagner chaque AMM. Le RCP, destiné aux professionnels de santé, fournit différents renseignements sur la spécialité pharmaceutique, sa posologie, les effets indésirables et mises en garde, notamment les précautions particulières d'emploi en cas de grossesse et d'allaitement (rubrique 4.6).

L'évolution de l'information décrite ci-dessous concerne la Dépakine<sup>®</sup>, principale spécialité à base de valproate. Les RCP et notices de toutes les spécialités à base de valproate n'ont été harmonisées qu'au début des années 2000. (74)

Le **premier RCP du valproate de sodium est créé en 1986**. Au sujet de la grossesse, il indique que les risques de la Dépakine<sup>®</sup>, n'étant pas jugés supérieurs aux autres antiépileptiques, constituent principalement des anomalies de fermeture du tube neural dans environ 1% des cas. Ces données concordent avec celles de l'Institut Européen des Génomutations, publiées en 1982. (72) En parallèle, la notice indique uniquement de « Prévenir votre médecin si vous êtes enceinte ». (74)

**Entre 1986 et 1995**, 74 cas de pharmacovigilance sont signalés sur la base nationale de Pharmacovigilance, dont 14 cas de malformations congénitales (7 spina bifida et 7 autres atteintes) examinés en comité technique de pharmacovigilance. Ces cas n'ont **pas généré de modification** des informations liées à la grossesse dans le RCP et la notice, qui restent inchangées jusqu'en 1995. Ces documents ont pourtant été modifiés à plusieurs reprises durant cette période notamment lors de la suppression de l'indication des « troubles du comportement liés à l'épilepsie ».

La **rubrique « nouveau-né »** est incluse au RCP de la Depakine® le 25 septembre **1995** afin d'alerter sur le risque de syndrome hémorragique, les informations sur l'effet malformatif sont inchangées. Il est à noter que la précaution d'emploi dans la notice est étoffée, et indique en plus de consulter un médecin en cas de désir de grossesse ou d'allaitement. L'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) considère cependant dans son rapport, le contenu de la notice comme insuffisant puisque la nature des risques n'y est pas précisée. En effet, selon le décret 94-19 du 5 janvier 1994, la notice « doit être établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit ». (86)

Par la suite, **entre 1996 et 2001**, 79 cas d'effets indésirables liés au Valproate sont entrés dans la base nationale de pharmacovigilance dont 43 affections congénitales sans que des suites n'aient été retrouvées par l'IGAS. Aussi, l'incidence de spina bifida chez les patients exposés au valproate a été évaluée à la hausse de « 1 % » à « 1 à 2 % » en 1998 par la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) tandis qu'elle n'a été corrigée dans le RCP qu'en **juillet 2004**.

Le 7 août **1997**, les polymalformations et les dysmorphies faciales sont signalées dans le RCP, indiquant que ni la réalité, ni la fréquence de ces effets ne sont connues à ce moment. Une mise à jour du RCP en **janvier 2000** retire ensuite la mention portant sur la réalité « pas clairement établie » des effets précédemment citées, de même que l'inscription indiquant que le risque d'anomalies de fermeture du tube neural provient « d'une étude isolée ». (74)

Un rapport britannique sorti en octobre 2002 et suivi d'un rapport suédois en septembre 2003, suggèrent que **le valproate de sodium serait plus tératogène que les autres antiépileptiques**. Le RCP et la notice du valproate ont été actualisés dans plusieurs pays au regard de ces rapports avant qu'une décision d'ajout d'informations communes à tous les Etats Membres ne soit prise **en 2004** par le CMDh. Cette mise à jour n'est implémentée dans le RCP français qu'en **janvier 2006**.

En parallèle, le risque d'**effets neuro-développementaux** est discuté au niveau européen notamment au regard des résultats d'études rétrospectives britanniques. (87) (88) Les autorités européennes, sur la base de l'évaluation effectuée par l'Afssaps, estiment que des études complémentaires sont nécessaires afin de confirmer le signal d'alerte émis. Des mentions harmonisées du RCP et la notice sont demandées pour inclure les observations de cas de « légères diminutions des capacités verbales et/ou augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire », sans oublier « quelques cas isolés d'autisme ». Le

rapport de l'IGAS révèle qu'en 2003, une **demande d'ajout des retards de développement** au RCP par Sanofi avait été **refusée** par l'agence car elle n'était pas assez étayée par des publications scientifiques.

En **janvier 2006**, l'actualisation du RCP et de la notice du valproate en France permet finalement de réaligner les informations fournies avec les données scientifique à date, ainsi que d'uniformiser la communication avec celle des autres pays européens. Le risque de retard de QI global est ensuite ajouté au RCP en 2013 tandis que la notice mentionne succinctement les différents types de risques (troubles autistiques, du développement et malformations) à partir de 2010.

Toutefois, l'impact de ces mises à jour du RCP sur les connaissances et les pratiques des prescripteurs est inconnu et semble faible. Deux Comités Techniques de Pharmacovigilance (CTPV) constatent, en 2006 et 2007, des faibles connaissances des neurologues et psychiatres au sujet des risques liés au valproate.

Par ailleurs, les annexes des médicaments génériques n'ont été actualisées que de nombreuses années après celles de la Dépakine®. **En 2012**, les RCP des génériques autorisés en France étaient encore identiques à la version du RCP de Dépakine® de 2004.

### *II.c.2 Prise de conscience des risques au niveau européen et uniformisation de l'information*

- **Arbitrage européen dans l'indication thymorégulatrice (2009-2010) (89)**

**En 2009**, aux Pays-Bas, l'autorité nationale refuse à un générique anti-épileptique à base de valproate de sodium, une extension d'indication au « traitement aigu des épisodes maniaques et la prévention des récurrences chez les patients souffrant de troubles bipolaires », au motif de données trop limitées sur cette utilisation. L'agence néerlandaise requiert alors un arbitrage européen, au titre de l'article 31 en raison d'inquiétudes sur la balance bénéfices/risques de l'utilisation du valproate dans les troubles bipolaires.

Le CHMP a étudié les données des fabricants et les résultats de 16 études cliniques étudiant le valproate, seul ou en association, dans le traitement et la prévention des épisodes maniaques. Des études contrôlées versus placebo de 3 semaines attestent de l'efficacité du valproate dans le traitement aigu de l'épisode maniaque, cependant aucune étude contre placebo n'est disponible pour prouver son efficacité en prévention. Le CHMP recommande alors l'utilisation du valproate en **seconde intention dans le traitement des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires**, chez les patients ne pouvant pas prendre de lithium, et le **retrait de l'indication de prévention des récurrences d'épisodes maniaques**. Cependant, la poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au valproate pour le traitement de la manie aiguë.

La Commission Européenne adopte le 26 août **2010** la décision de modification de l'indication dans tous les Etats Membres pour tous les produits concernés. Les informations sur le traitement des épisodes maniaques dans le RCP et la notice ont dû être mises à jour, **les mises en garde de sécurité ont aussi été harmonisées au sujet de l'utilisation pendant la grossesse**. Dans l'indication thymorégulatrice, l'utilisation de valproate pendant la grossesse est déconseillée sauf en cas de réelle nécessité. Une contraception efficace pendant le traitement est recommandée. De plus, les titulaires d'AMM doivent maintenant soumettre un plan de gestion de risques aux autorités lors de la demande de cette nouvelle indication. (90)

- **Arbitrage européen sur les risques liés à la prise de valproate durant la grossesse (2013-2014) (91)**

Après l'uniformisation partielle réalisée après la saisine de 2010, l'agence du médicament britannique (MHRA) demande un nouvel arbitrage sur la base de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour la revue de nouvelles données cliniques au sujet des risques de malformations et des problèmes de développement après exposition au valproate in utero.

Une nouvelle évaluation débute ainsi **en octobre 2013**, elle concerne cette fois **spécifiquement les risques liés à la grossesse**, pour toutes les indications. La première évaluation des données disponibles, réalisée par le comité de pharmacovigilance de l'EMA (PRAC), confirme les risques tératogène et malformatif déjà identifiés. En novembre 2014, le CMDh adopte les recommandations du PRAC par consensus, pour un **renforcement des mises en garde** concernant l'utilisation de valproate chez les **femmes en âge de procréer**.

Dans les indications antiépileptique et thymorégulatrice chez les femmes en âge de procréer, les nouvelles recommandations sont de ne prescrire un traitement à base de valproate que si les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés. Les professionnels de santé doivent informer les patientes sur la nécessité d'instaurer une contraception efficace durant leur traitement par valproate et réexaminer régulièrement le rapport bénéfices/risques de ce traitement, notamment lors d'un désir de grossesse ou chez les patientes atteignant la puberté. La surveillance du traitement par valproate doit être effectuée par un médecin expérimenté dans la prise en charge de ces pathologies.

Tous les laboratoires titulaires d'AMM contenant du valproate ou dérivés, ont dû déposer une demande de modification de l'AMM, pour **mettre à jour le RCP et la notice** et mettre en place des **mesures additionnelles de minimisation du risque (MARR)**. Les MARR que les titulaires d'AMM ont dû mettre en place à la demande des autorités sont un guide destiné aux prescripteurs, une brochure pour les patientes ainsi qu'un formulaire d'accord de soin. Ces documents doivent être validés par les autorités nationales avant diffusion. Un courrier d'information destiné aux professionnels de santé (DHPC), contenant les nouvelles recommandations a également été envoyé en décembre 2014 dans tous les pays d'Europe. (92)

Lors de la déclinaison nationale de ces mesures, l'ANSM a émis des restrictions supplémentaires en France, notamment des **nouvelles conditions de prescription et de délivrance**. Selon l'indication, la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie et le renouvellement peut se faire par tout médecin, dans la limite d'un an. Le formulaire annuel d'accord de soin doit être complété et signé par le prescripteur et la patiente après information. L'ANSM a informé les professionnels de santé de ce changement par courrier le 26 mai **2015**. Ce plan de réduction du risque a été élaboré avec l'aide de professionnels de santé et de l'association de patients APESAC (Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant). (93) (94)

Tous les documents éducationnels accompagnés par la DHPC, validés par l'ANSM, ont été envoyés aux spécialistes en neurologie, psychiatrie et pédiatrie **en juin 2015**. Deux autres DHPC ont été transmises en parallèle, d'un côté aux professionnels de santé pouvant renouveler les prescriptions de valproate et prescrire une contraception efficace (médecins généralistes et gynécologues), et l'autre courrier adressé aux professionnels de santé susceptibles d'accompagner la prise en charge des patientes (pharmaciens, sages-femmes, services de Protection Maternelle et Infantile et centres de planning familial). Ces envois ont été suivis d'un courrier de rappel envoyé à tous les professionnels de santé concernés en novembre 2015. (94)

- **Etude de pharmaco-épidémiologie sur le risque de malformations (2016-2017)**

En France, une étude pharmaco-épidémiologique a été initiée conjointement par l'ANSM et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM), à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM). (95)

En août **2016**, l'ANSM publie les résultats de la première partie de l'étude concernant l'**exposition des femmes enceintes entre 2007 et 2014**. Malgré une diminution de la fréquence d'exposition au valproate parmi les femmes enceintes de 42 %, l'étude confirme la persistance d'un nombre élevé d'exposition au valproate et ses dérivés chez les femmes en âge de procréer (51 512 au 1<sup>er</sup> trimestre 2016) et enceintes (1 333 grossesses débutées en 2014). Les résultats suggèrent notamment que l'application des mesures de réduction du risque doit être renforcée en prenant en compte les spécificités du contexte pathologique de prescription.

Les résultats du deuxième volet de l'étude de pharmaco-épidémiologie menée par l'ANSM et la CNAM sont publiés en avril et actualisés en juillet **2017**. (96) Ils confirment les données de la littérature quant au profil de risque tératogène du valproate dans le traitement de l'épilepsie. Le risque de malformation congénitale pour les enfants exposés in utero est globalement quadruplé par rapport à ceux non exposés ou exposés à la lamotrigine. Dans l'indication relative aux troubles bipolaires, l'association de l'exposition in utero avec des malformations congénitales majeures apparaît moins marquée, probablement en raison d'une exposition

moindre liée à des interruptions précoces de traitement, une moins bonne observance et des posologies plus faibles.

Selon l'étude réalisée à partir des données du SNIIRAM, on estime qu'en France, parmi les enfants exposés au valproate in utero, **2 150 à 4 100 enfants auraient été atteints d'au moins une malformation congénitale majeure entre 1967 et 2016.**

### *II.c.3 Suivi et renforcement des mesure de minimisation du risque*

- **Renforcement de l'information des patientes : Carte patient et pictogramme (2017)**

En complément des mesures de réduction du risque déjà mises en place afin de réduire l'exposition des femmes enceinte au valproate, une **carte patient** est mise en place le 13 février 2017. (97) Celle-ci doit être remise lors de la prescription initiale annuelle de façon systématique, en plus du formulaire d'accord de soin et de la brochure d'information.

L'objectif de cette carte est de rappeler la nécessité d'avoir une contraception efficace durant le traitement et les risques encourus pour l'enfant à naître en cas d'exposition au valproate ou ses dérivés pendant une grossesse.

A la carte patient s'ajoute un **pictogramme alertant sur le danger** de la prise de valproate pendant la grossesse. Ce pictogramme a dû être apposé **sur toutes les boîtes** des spécialités concernées, contenant du valproate ou un dérivé, à partir du 1<sup>er</sup> mars 2017. (98)



**Figure 6 : Pictogramme apposé sur toutes les boîtes de médicaments contenant du valproate ou un dérivé à partir du 01/03/2017**

*[\*] Le nom de la spécialité concernée (Dépakine, Micropakine, Dépamide, Dépakote, génériques) sera indiqué à cet endroit.*

En parallèle, la CNAM adresse des **courriers aux prescripteurs et aux femmes en âge de procréer**, ayant reçu au moins une prescription de valproate en 2016. (98) Ces deux courriers sont destinés à rappeler la nécessité d'adapter la prise en charge des patientes pour éviter l'exposition au valproate pendant la grossesse.



Ces pictogrammes seront ensuite généralisés à l'intégralité des spécialités pharmaceutiques commercialisées en France (voir partie II.d.3).

- **Seconde saisine européenne en lien avec les risques de prise durant la grossesse (2017-2018)**

L'ANSM a demandé l'ouverture d'une nouvelle procédure d'arbitrage européen en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE le 8 mars 2017. Cette demande concernait des préoccupations au sujet de **l'efficacité des mesures de minimisation des risques** sur le rapport bénéfices/risques des médicaments à base de valproate, en particulier dans l'indication **dans les troubles bipolaires**. Sans attendre les conclusions de l'arbitrage, l'ANSM a pris la décision de contre-indiquer, dès juillet 2017, les spécialités à base de valproate chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace, dans le traitement des épisodes maniaques de troubles bipolaires. (99)

L'examen a été confié au PRAC qui, au-delà des données scientifiques disponibles, a consulté de nombreux professionnels de santé et des patients, notamment des patientes et leurs enfants affectés par l'utilisation de valproate durant la grossesse. Ces tiers ont été consultés au moyen de soumissions écrites, de réunions d'experts, de rencontres avec les parties prenantes et même de la première audition publique organisée par le PRAC sur ce sujet. (100)

Avec les consultations effectuées par le PRAC, de **nouvelles préoccupations sont apparues avec le valproate**. Il s'agit de l'incidence éventuelle d'une utilisation paternelle, de l'effet potentiel sur la descendance de troisième génération et d'une potentielle toxicité mitochondriale. Le PRAC a conclu qu'une étude observationnelle est nécessaire pour caractériser le risque, considéré improbable, que la prise de valproate par le père provoque des effets sur l'enfant. Il conclut également sur la nécessité d'études supplémentaires pour évaluer des effets transgénérationnels sur l'expression génique de la descendance. Concernant la toxicité mitochondriale, les données disponibles indiquent des effets déjà connus notamment sur le foie et le pancréas mais ne prouvent pas clairement d'association avec le développement de l'autisme.

Concernant les effets tératogènes et les effets sur le développement lors de la prise durant la grossesse, **l'impact des MARR mis en place suite à la saisine de 2014 a été examiné**. Il est considéré **insuffisant** puisque que le valproate était, à cette date, toujours utilisé par une proportion considérable de femmes en âge de procréer, à la fois dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires. La large consultation publique menée par le PRAC suggère que les spécialistes sont informés et conscients des risques mais que les informations ne parviennent pas aux patientes de façon efficace et en temps utile.

En parallèle, lors de la procédure d'arbitrage européen de 2014, la mise en place d'une étude d'utilisation du médicament avait été demandée pour évaluer l'efficacité des MARR et mieux caractériser les schémas de prescription du valproate. En France,

l'ANSM avait demandé à Sanofi de réaliser une étude pour s'assurer de la bonne application des nouvelles conditions de prescription et délivrance. Une enquête a été réalisée d'avril à juin 2016 puis d'avril à juillet 2017 sur un échantillon de plus de 200 pharmacies d'officine. Les résultats de cette étude tirent des conclusions semblables à celles du PRAC. En effet, **le niveau global de respect des conditions de prescription et délivrance restait très insuffisant en 2017, à 47 %**, bien qu'il ait augmenté depuis 2016 puisqu'il était alors de l'ordre de 31%. (101)

La Commission Européenne adopte les recommandations du PRAC le 31 mai 2018, plusieurs actions sont alors demandées :

- Tout d'abord, la **contre-indication du valproate chez les femmes en âge de procréer** qui ne répondent pas aux conditions du programme de prévention de la grossesse. Un programme de prévention des grossesses est mis en place pour prévenir l'exposition au valproate durant cette période.
- Au vu du constat précédent, un renforcement de l'information sur le produit (RCP, étiquetage et notice) et des MARR est demandé avec la mise à jour des guides pour les professionnels de santé, et pour les patientes. Une **carte patient** est demandée par les autorités européenne. Un **signal visuel** sous la forme d'un texte encadré et pouvant être accompagné d'autres éléments doit être apposé sur l'emballage selon des modalités adaptées au niveau national.
- Des **études supplémentaires** doivent être réalisées par les titulaires d'AMM. Elles doivent évaluer la portée et l'efficacité des nouvelles mesures à la fois sur les professionnels de santé et sur les patients. Les données issues des bases nationales et/ou internationales doivent aussi être utilisées pour mieux caractériser les malformations liées au valproate. Une étude rétrospective observationnelle examinant le lien entre la prise de valproate par les hommes et le risque de malformations et troubles du développement pour les descendants est aussi demandée. Pour finir, les titulaires doivent réaliser une étude observationnelle destinée à identifier et évaluer les meilleures pratiques d'interruption du traitement par valproate et de changement vers un autre médicament.

Le **guide pour les professionnels de santé** expose notamment le programme de prévention de la grossesse et ses conditions. Ainsi, le valproate de sodium est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, sauf si les conditions suivantes sont remplies :

- ✓ La réalisation d'une évaluation du risque de survenue d'une grossesse chez chaque patiente,
- ✓ La réalisation de tests de grossesse avant le début du traitement et pendant celui-ci, tant que nécessaire,
- ✓ L'information sur les risques d'un traitement par valproate et sur la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement,
- ✓ La réévaluation du traitement en cours par un spécialiste, au moins une fois par an,
- ✓ L'introduction d'un nouveau formulaire annuel d'accord de soins que les patientes et les prescripteurs parcourront lors de la réévaluation annuelle afin de confirmer que des conseils appropriés ont été prodigués et que ces conseils ont été compris. En France, le

formulaire d'accord de soin mis en place en 2015 devait déjà être complété et signé annuellement.

En France, plusieurs de ces mesures étaient déjà appliquées avant les conclusions de la procédure. La contre-indication, qui avait été mise en place en 2017 sur l'indication dans les troubles bipolaires, a été étendue conformément à la décision de la Commission Européenne. La brochure d'informations des patientes, le guide pour les professionnels de santé et le formulaire d'accord de soin sont aussi mis à jour. La carte patiente est désormais intégrée à la boîte et remise par le pharmacien lors de la dispensation. Le pictogramme apposé sur les boîtes à partir de 2017 est actualisé et sera également apposé sur les blisters, sachets et flacons. L'ajout d'un QR code sur les boîtes renvoyant vers un site internet d'information est aussi prévu, il sera mis en place fin 2020 et renvoie vers une page « Valproate » dédiée sur le site de l'ANSM. (99) (93)



- **Efficacité des actions mises en place**

Conformément aux procédures d'arbitrage européen et aux premiers résultats de l'étude menée par l'ANSM et la CNAM, le suivi de l'exposition au valproate chez les femmes en âge de procréer et enceintes s'est poursuivi, toujours à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS précédemment SNIIRAM). Les données des traitements pris entre le 1<sup>er</sup> trimestre 2013 et le 2<sup>ème</sup> trimestre 2019 par des femmes de 15 à 49 ans ont été récoltées. (102)

Sur toute la période, soit entre 2013 et 2019, les données du SNDS (102) montrent :

- Une diminution de 55 % de l'exposition au valproate chez les femmes de 15 à 49 ans et plus spécifiquement :
  - - 49 % dans l'indication antiépileptique,
  - - 60% dans l'indication des troubles bipolaires.

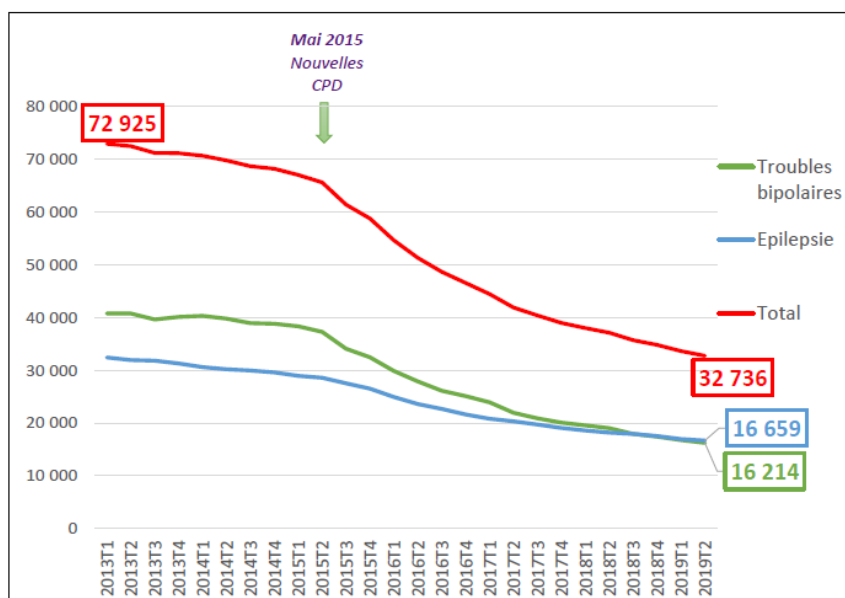


Figure 8: Nombre de femmes en âge de procréer (15-49 ans) exposées à l'acide valproïque, évolution 1er trim 2013 - 2ème trim 2019, données SNDS

- Une diminution de près de 80 % du nombre de femmes enceintes traitées par valproate :
  - De 76 % pour de l'épilepsie,
  - et 82 % dans l'indication des troubles bipolaires.

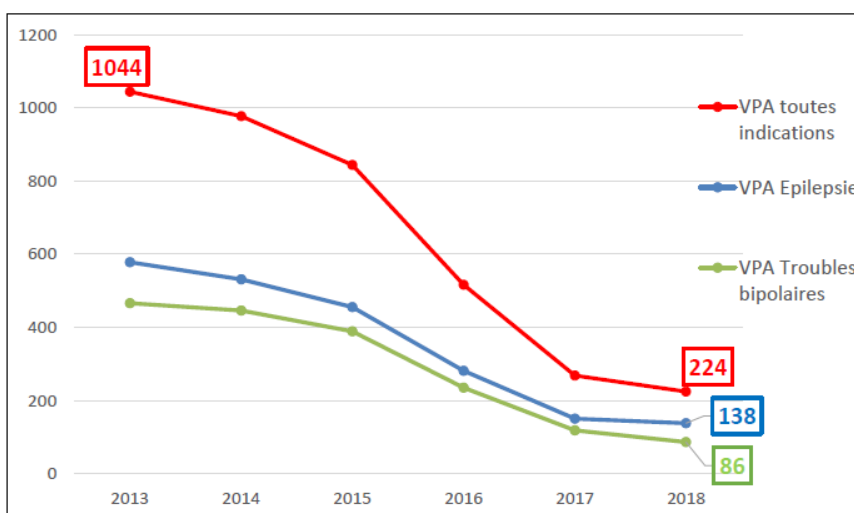


Figure 9: Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque(toutes issues de grossesse), Evolution 2013-2018(selon l'année de fin de grossesse), données SNDS

- Une baisse de 82 % du nombre estimé d'enfants vivants nés de grossesses exposées au valproate, liée notamment à une augmentation de la proportion de grossesses interrompue (volontairement ou pour des raisons médicales)
  - - 79 % dans l'indication antiépileptique,
  - - 87% dans l'indication des troubles bipolaires.

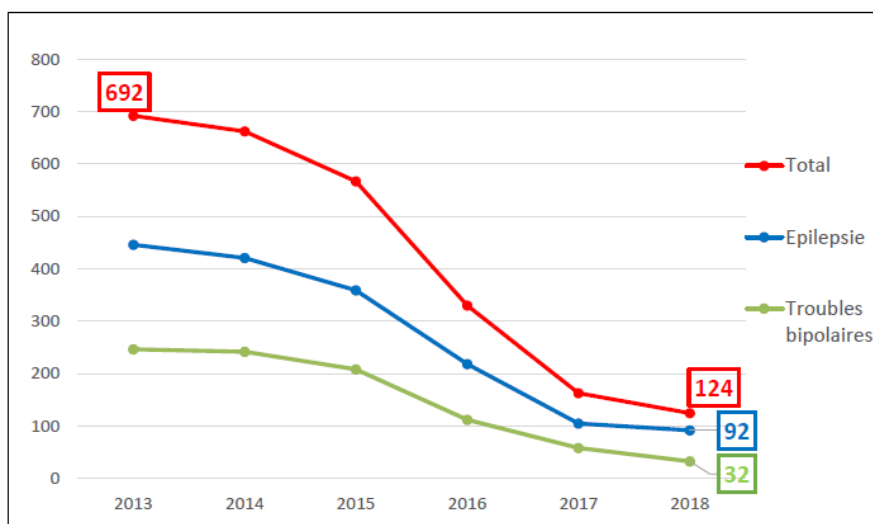


Figure 10: Nombre estimé d'enfants vivants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque, Evolution 2013-2018 (selon l'année de fin de grossesse), données SNDS

Ces résultats montrent que **des grossesses sous valproate persistent**, malgré une forte diminution, en particulier **en 2015**, à la mise en place des premières mesures de réduction du risque et des nouvelles conditions de prescription et délivrance. L'ANSM rappelle donc en 2020 les contre-indications et recommandations de prescription des spécialités à base de valproate. (102) Les mesures de minimisation du risque mises en place à partir de 2015 sont maintenues et renforcées conformément à l'arbitrage européen finalisé en 2018.

En vue de renforcer à nouveau les mesures évitant l'exposition des femmes enceintes au valproate, une fiche pratique pour les pharmaciens est élaborée en novembre 2020 avec les représentants des pharmaciens. (103) Cette fiche liste les points que les pharmaciens doivent vérifier et les actions à effectuer afin de dispenser correctement les médicaments à base de valproate ou ses dérivés aux femmes en âge d'avoir des enfants.

- **Etude de pharmaco-épidémiologie sur les risques de trouble neuro-développementaux**

A l'issue de la procédure d'arbitrage européen de **2018**, les autorités françaises ont continué de suivre le dossier avec beaucoup d'attention et ont souhaité étendre le suivi à tous les antiépileptiques. Un comité de pilotage s'est notamment tenu le 22 juin 2018 au ministère des Solidarités et de la Santé. (104) Les résultats d'une étude de cohorte, réalisée par l'ANSM avec la CNAM, à partir du SNDS, ont été présentés.

Cette étude portait sur les risques de troubles neuro-développementaux précoces (avant l'âge de 6 ans) associés à l'exposition in utero au valproate ou à ses dérivés, ainsi qu'aux autres principaux antiépileptiques. (105) Les résultats confirment un risque de troubles neuro-développementaux avant l'âge de 6 ans, notamment de troubles envahissants du développement et de retard mental, augmenté de l'ordre de 4 à 5 fois en lien avec l'exposition in utero au valproate dans l'indication antiépileptique. L'étude conclut aussi sur un effet dose

marqué avec un risque augmenté jusqu'à 8 à 10 fois plus chez les enfants exposés aux doses les plus fortes. Par ailleurs, elle fournit des informations nouvelles suggérant que la période d'exposition à risque de troubles neuro-développementaux précoces pourrait se situer plus particulièrement au cours du deuxième et/ou du troisième trimestre de la grossesse. Cette étude n'a pas permis d'établir une estimation du nombre absolu de cas de troubles neuro-développementaux d'enfants exposés au valproate in utero. En utilisant le taux d'incidence cumulé rapporté dans la littérature de 30 % à 40 % et les estimations du nombre total d'enfants exposés au valproate, l'ANSM indique qu'**entre 13 200 et 26 500 enfants de mère traitées pour une épilepsie pourraient être atteints**. Dans l'indication des troubles bipolaires, l'estimation est de 3 400 à 3 900 enfants atteints. (105)

Dans cette étude, les recherches ont été étendues aux principaux traitements antiépileptiques en France. Ses résultats ont notamment été utilisés par l'agence pour publier un état actuel des connaissances sur les risques de malformations et troubles du développement avec les antiépileptiques. (106) L'ANSM a décidé de réunir un comité d'experts indépendants le 14 mai 2019 pour proposer des mesures de réduction des risques liés à l'exposition in utero aux antiépileptiques. Les experts, sur la base notamment d'auditions d'associations de patients et de représentants de professionnels de santé, se sont positionnés pour un renforcement de l'information pour l'ensemble des antiépileptiques, en particulier pour les molécules les plus à risque en dehors du valproate (topiramate, phénobarbital, primidone, carbamazépine et (fos)phénytoïne). (107)

- **Actualisation des données sur les risques (2021)**

Les autorités continuent de suivre les risques liés à la prise de valproate ou un de ses dérivés, particulièrement durant la grossesse. La dernière actualisation a été faite après un rapport périodique de pharmacovigilance revu par le PRAC en septembre 2021. Une mise à jour des documents de minimisation des risques a été effectuée en décembre 2021 et les informations sur les produits (RCP et notice) sont modifiées en 2022. (108)

Les données récoltées suggèrent que l'exposition au valproate durant la grossesse peut provoquer des malformations oculaires susceptibles d'affecter les capacités visuelles des enfants à naître (notamment des colobomes et une microphthalmie). En Europe, 23 cas de pli rétinien/rosette rétinienne/colobome rétinien et de colobome ont été rapportés chez des enfants exposés au valproate in utero. Parmi ces cas, 22 cas (95,7 %) étaient associés à des malformations congénitales dont 13 cas de syndrome fœtal dû aux antiépileptiques. (109)

## II.d Impact de cette affaire

Depuis l'affaire du thalidomide, on sait que la prise de médicaments durant la grossesse peut avoir des conséquences critiques pour la descendance. Malgré cela, un retard d'information sur les risques liés à la prise de spécialités à base de valproate pendant la grossesse a été constaté par l'IGAS et on estime que 2 150 à 4 100 enfants exposés au valproate in utero auraient été atteints d'au moins une malformation congénitale majeure entre 1967 et 2016.

Devenue médiatique peu de temps après l'affaire du Médiateur, cette affaire a altéré à nouveau la confiance dans l'industrie pharmaceutique et le système de santé français. Elle est pourtant très différente, le Pr Claude Hurriet, ancien membre de l'Académie de médecine, la qualifie de drame plutôt que de scandale.

### *II.d.1 Médiatisation de l'affaire à partir de 2015*

Bien que le valproate soit commercialisé en France depuis 1967, il faut attendre 2015 pour que ses risques tératogènes commencent à être médiatisés au niveau national à l'occasion d'une première action pénale.

Marine Martin, épileptique traitée par Depakine® a deux enfants, en 1999 et 2002, tous deux atteints de graves malformations. Elle n'avait pas été informée par le corps médical des risques associés à cette prise. Le lien entre les malformations de ses enfants et son traitement par valproate lui a été confirmé par un généticien en 2011. Elle fonde alors l'association de patients APESAC (Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant).

Mme Martin dépose plainte auprès du procureur de la République de Paris. La plainte vise le laboratoire Sanofi et l'ANSM, avec les chefs d'accusation suivants : administration de substance nuisible, atteinte involontaire à l'intégrité de la personne, tromperie aggravée, mise en danger d'autrui, non-signalement d'effets indésirables graves. (110)

- **Réponse des autorités publiques**

Suite à cette plainte, l'ANSM organise rapidement une conférence de presse pour présenter toutes les mesures mises en place au cours de l'année, suite à la saisine européenne et notamment les nouvelles conditions de prescription et de délivrance décrites précédemment en partie II.c. (111) De son côté, Sanofi publie également une information le 22 mai 2015 en indiquant respecter ses obligations d'information auprès des professionnels de santé et patients, sous le contrôle des autorités. (112)

Le 22 juin 2015, la ministre des affaires sociales et de la santé demande à l'Inspection générale des Affaires Sociales (IGAS) de mener une enquête sur les spécialités à base de

Valproate, et plus spécifiquement sur l'information délivrée aux prescripteurs et aux patientes au regard des risques de traitement durant la grossesse. (74)

La mission d'enquête a considéré que l'accumulation de données, notamment décrites en partie II.c, justifiait des mesures d'informations des autorités sanitaires nationales et européenne à l'attention des prescripteurs et des patientes dès 2003-2004 vis-à-vis des risques de retard de développement et de troubles du spectre autistique. Hors, comme développé précédemment, le risque de retard de développement n'a été ajouté au RCP qu'en 2006, et explicité en 2010. L'IGAS a conclu sur un manque de réactivité des autorités sanitaires et du principal titulaire jusqu'en 2010, et notamment en France, comparativement aux autres pays européens. De plus la mission a relevé des divergences d'informations entre les différentes spécialités à base de valproate ou dérivés.

A l'appui du rapport de l'IGAS, la Direction Générale de la Santé et l'ANSM ont présenté conjointement un plan d'actions, dont certaines déjà mises en place, visant à renforcer la pharmacovigilance et la sécurité sanitaire des médicaments en France. (113)

En matière de renforcement de la pharmacovigilance, un décret du 9 novembre 2012 avait imposé aux entreprises de déclarer à l'ANSM et à l'EMA tout cas de pharmacovigilance de façon objective. Les cas sont notamment notifiés sur la base de données européenne « Eudravigilance ». De plus, la réorganisation de l'ANSM, amorcée par la loi du 29 décembre 2011 suite à l'affaire du Médiateur, a engendré la création d'une direction de la surveillance au sein de l'agence, ainsi qu'un réseau de pharmacovigilance. (39) Pour les années 2015-2018, le contrat d'objectifs et de performance de l'ANSM inclut le renforcement des objectifs de l'agence sur le domaine de la pharmacovigilance et de la pharmaco-épidémiologie avec comme objectif premier la garantie d'un haut niveau de sécurité sanitaire. Les autorités annoncent également qu'ils vont solliciter la contribution de l'association de santé APESAC à la préparation de documents de prévention.

- **Diffusion de l'affaire limitée à la France**

Malgré ces réponses, les médias s'emparent du sujet, survenant peu de temps après le scandale du Médiateur. La plateforme Europresse recense environ 50 articles sur le sujet dans la presse nationale française dans l'année suivant le dépôt de plainte.

Aussi, le valproate était commercialisé partout en Europe et bien que les risques liés à l'exposition pendant la grossesse aient fait l'objet de procédures d'arbitrage au niveau européen, l'affaire médiatique a éclaté majoritairement en France. On retrouve quelques articles au sujet de ce médicament notamment au Royaume-Uni et en Irlande mais dans une très moindre mesure par rapport à la France.

Cela pourrait venir du fait que les informations produit (RCP et notice) ont été **actualisés plus tard en France** que dans d'autres pays concernant les risques tératogènes et de retard neuro-développementaux, comme le souligne l'IGAS. Également, le valproate a été commercialisé



en premier en France, dès 1967 et le principal laboratoire titulaire est le **groupe français Sanofi**. L'importance médiatique de cette affaire en France pourrait également s'expliquer par le contexte français, car l'image du système sanitaire était encore fortement associée à **l'affaire du Médiateur**.

Selon le professeur C. Huriet, ancien sénateur et membre de l'Académie de médecine, l'affaire de la Dépakine n'est pas comparable à celle du Médiateur, il s'agit d'un **drame** mais pas un scandale. Il définit un scandale par « la survenue d'un événement du fait de pratiques contraires à la morale », impliquant ainsi que des fautes aient été commises. L'augmentation de la judiciarisation et de la médiatisation de la santé sont notamment mises en cause. Ainsi, tout drame ou accident sanitaire nécessite un accompagnement et une indemnisation, sans pour autant systématiquement qu'il y ait un coupable, qu'il s'agisse du professionnel de santé, du laboratoire ou des autorités. (114)

### *II.d.2 Première action de groupe en France en santé et indemnisation des victimes*

Le 27 septembre 2016 paraît le décret n° 2016-1249, relatif à l'action de groupe en matière de santé, dans le cadre de la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016. (115) Ce décret précise les modalités de mise en œuvre des actions de groupe dans le domaine de la santé.

Le lendemain de cette publication, l'association APESAC annonce qu'elle prépare une **procédure d'action de groupe contre le laboratoire Sanofi**. Cette action sera finalement lancée le 13 décembre 2016. (116) L'association a transmis une lettre recommandée à Sanofi pour l'informer de cette action avant de saisir le tribunal de grande instance de Paris plusieurs mois après, le 12 mai 2017. Les dossiers de quatorze femmes traitées par Dépakine durant leur grossesse sans avoir été informées de risques seront présentés à titre d'exemples mais l'association réunit au total environ 2 900 familles. L'objectif pour l'association est la reconnaissance des préjudices subis par les familles et l'indemnisation de celles-ci. Cette action de groupe s'ajoute à plusieurs poursuites au civil et plaintes pénales déposées par plusieurs familles, notamment contre l'ANSM pour « défaut d'information ». (117)

La première décision au civil arrive le 20 novembre 2017, la cour d'appel d'Orléans condamne Sanofi pour la « *défectuosité de son produit* », elle impose alors le laboratoire à indemniser la victime et sa famille et à rembourser tous les frais engagés par l'assurance maladie soit près de 3 millions d'euros au total. (118) Le 27 novembre 2019, la Cour de Cassation reconnaît la défectuosité du médicament mais casse partiellement la décision en annulant l'indemnisation. (119)

En parallèle, en décembre 2016, un fond d'indemnisation est créé avec l'article L1141624-9 du Code de la Santé Publique. Ce fond est dédié à « **la réparation intégrale des préjudices imputables au valproate** ». (120) Selon le même modèle que pour l'affaire du Médiateur, la gestion des dossiers de demandes déposés par les victimes est effectuée par l'Office national

d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (ONIAM). Les dossiers sont évalués par un collège d'experts pour rendre un avis concernant l'imputabilité des dommages, les circonstances, les causes, la nature et l'étendue des dommages subis par la victime. Si l'avis conclut sur un besoin d'indemnisation, les personnes considérées comme responsable par l'ONIAM ou les experts doivent adresser une offre d'indemnisation à la victime. Si aucune personne responsable n'a été identifiée, l'indemnisation est effectuée par l'ONIAM. (121) Entre sa mise en place au 1<sup>er</sup> juin 2017 et jusqu'au 31 décembre 2021, ce dispositif d'indemnisations a reçu 3 500 demandes. Une partie de ces demandes a déjà fait l'objet d'indemnisations pour un total de 33,67 M€. Les paiements ont été effectués au titre de la responsabilité de l'Etat, Sanofi refusant de payer ces indemnisations, estimant avoir informé les autorités sanitaires et que les responsabilités sont principalement celles de l'Etat. Les assureurs de professionnels de santé contestent également leur responsabilité dans le cadre des indemnisations. (122) (123)

Le tribunal administratif de Montreuil reconnaît la responsabilité de l'Etat en le condamnant le 2 juillet 2020, à indemniser partiellement trois familles dont les enfants sont atteints de malformations. Il considère que l'Etat a « manqué à ses obligations de contrôle » tout en précisant que la responsabilité de l'Etat est partiellement exonérée par celles du laboratoire et des prescripteurs. (124)

L'action de groupe lancée auprès du tribunal judiciaire de Paris, contre Sanofi est déclarée recevable le 5 janvier 2022. Le tribunal a jugé que le laboratoire a manqué à son obligation de vigilance et d'information, pour les enfants exposés in utero avant 1998. Il considère qu'une demande de modification de la notice et du RCP aurait dû être demandée dès 1984 lorsque des premières données suggéraient une association « probable » entre l'exposition in utero au valproate et les anomalies de fermeture du tube neural.

Le tribunal considère par ailleurs que Sanofi a produit et commercialisé un produit « défectueux » entre 1998 et 2006 dans le sens où les risques tératogènes et neuro-développementaux n'étaient pas indiqués dans la notice. (125)

### *II.d.3 Impact sur la réglementation en France : le pictogramme « femme enceinte »*

En 2017, juste après la mise en place d'un pictogramme sur les boîtes des spécialités à base de valproate (voir partie II.c.3), l'ANSM décide de généraliser ce dispositif à **l'intégralité des médicaments disposant d'une AMM en France, sans exception**. Le décret du 14 avril 2017, modifiant l'article R. 5121-139 du Code de la Santé Publique, demande aux titulaires d'AMM d'apposer un **pictogramme sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes et/ou fœtotoxiques**, et ce, avant le 17 octobre 2017 (126).

L'application de ce décret relève de la seule responsabilité des titulaires d'AMM, qui ont dû pendant ces 6 mois, revoir les données de l'intégralité de leurs AMM en France. Si le RCP précisait que le médicament est tératogène ou fœtotoxique, un pictogramme adapté devait

alors être mis en place. Les articles de conditionnement actualisés étaient transmis à l'ANSM pour information. (127)

Depuis sa mise en place, le pictogramme doit être maintenu à jour par les titulaires d'AMM et transmis à l'ANSM, notamment pour toute actualisation des données de l'AMM sur les risques pendant la grossesse, ou pour les nouvelles AMM.

L'ANSM fournit 3 modèles de pictogrammes selon les risques associés au médicament :

- Modèle n° 1 : Médicaments pouvant être utilisés par les femmes enceintes et/ou en âge de procréer, s'il n'y a pas d'alternative thérapeutique adaptée.



- Modèle n° 2 : Médicaments formellement contre indiqués chez les femmes enceintes et/ou en âge de procréer.

**En cas de doute sur le pictogramme à utiliser, notamment si le médicament présente plusieurs indications, ce modèle (le plus restrictif) doit être appliqué.**



- Modèle n° 3 : Médicaments à base de valproate uniquement, à l'exception des médicaments à base de valpromide et divalproate indiqués dans les troubles bipolaires, pour lesquels le modèle n°2 doit être utilisé.



Le non-respect de ces obligations peut engendrer une suspension de l'AMM concernée jusqu'à la remise en conformité, ou des sanctions financières pour les laboratoires.

Les informations sur les risques liés à la grossesse étaient déjà mentionnées dans le RCP et la notice mais, avec l'affaire de la Dépakine, il a été constaté que ces informations ne parviennent pas systématiquement aux patientes. L'objectif de ce dispositif est donc **d'améliorer l'information et la sensibilisation des patientes**. La présence de ce type de pictogramme permet aussi d'engager une discussion entre les patientes et les pharmaciens lors de la délivrance, et avec les prescripteurs ensuite. (128)

- **Limites du pictogramme grossesse**

Après la parution du décret, les professionnels de santé, bien que reconnaissant l'intérêt de renforcer l'information, s'inquiètent de potentiels effets négatifs de l'apposition de ce pictogramme sur de nombreuses spécialités. Dès février 2018, le CRAT et l'Académie de Médecine publient des communiqués critiquant la mise en place du pictogramme. (129) (130) Ils seront rejoints par l'Académie de Pharmacie par un communiqué le 25 septembre 2019, qui demande, en accord avec le CRAT, des modifications du dispositif (131).

A la mise en place de ces pictogrammes en 2017, et selon les informations fournies par les titulaires d'AMM aux autorités, 60 % des spécialités pharmaceutiques comportent un pictogramme grossesse. Parmi celles-ci, deux tiers portent le pictogramme « danger » et le tiers restant le pictogramme « interdit ». (128)

Hors, selon le CRAT, seulement une quinzaine de substances sont des agents tératogènes certains (en dehors des antimétabolites) et une quarantaine fœtotoxiques soit environ 10 % des spécialités sur le marché qui devraient disposer d'un pictogramme. On observe un écart très important entre les 10 % indiqués par le CRAT et les 60 % de spécialités concernées effectivement par le pictogramme. On peut expliquer celui-ci par un manque de précision dans le décret, ayant incité les laboratoires à élargir la liste des médicaments concernés en vue de se protéger de tout préjudice médico-légal. (130)

Dans le décret, un manque de précision est relevé, tout d'abord sur les données à utiliser pour prendre la décision d'apposer le pictogramme. Il y a une différence importante entre les données issues de l'animal, dont la prédictivité qualitative et quantitative est faible et les données humaines. Par ailleurs, **aucune indication n'est donnée pour distinguer les médicaments dont la toxicité est avérée de ceux dont la toxicité est seulement suspectée**. Par défaut, les titulaires apposent généralement un pictogramme sur tous les médicaments dont l'effet tératogène et/ou fœtotoxique est suspecté, à partir de données animales. (130)

Le dispositif actuel a induit une **inquiétude**, souvent non fondée, **chez les patientes et même les professionnels de santé**. En effet, certaines patientes préfèrent ne pas prendre certains traitements indispensables portant un pictogramme, induisant pour elles une perte de chance. De la même façon, les professionnels soit refusent de prescrire ou de délivrer un traitement sur la base d'un pictogramme, soit doivent expliquer et rassurer les patientes au sujet d'un pictogramme dont ils ne connaissent pas exactement les motifs d'apposition. Par ailleurs, les

laboratoires pharmaceutiques ont dû mettre en place un système interne de décision d'apposition du pictogramme, sans éléments de décision harmonisés.

Le **CRAT et l'Académie de Pharmacie demandent ainsi une révision du décret** afin de n'inclure que les spécialités ayant un effet tératogène et/ou fœtotoxique avéré chez l'humain. Ils souhaitent que le pictogramme soit retiré pour tous les autres médicaments, et que la décision de prescription et de prise, s'effectue à partir des données du RCP et de la notice uniquement (131).

A la suite de ces remontées de professionnels de santé, des travaux sur l'évolution du pictogramme grossesse ont été engagés au ministère de la santé (132). A cet effet, un **comité scientifique temporaire** nommé « **Réévaluation du pictogramme figurant sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes ou fœtotoxiques** » a été mis en place par l'ANSM en janvier 2023, pour 18 mois. Il inclut 19 membres, des professionnels de santé experts dans les domaines concernés (médecine générale, gynécologie-obstétrique, pharmacie, etc) ainsi que des représentants d'associations de patients. (133) A ce jour, le décret de 2017 reste applicable et aucune modification du dispositif n'a été effectuée.

### III - L'affaire des sartans - Contaminations aux nitrosamines

#### III.a. Produits concernés

##### III.a.1 Le Valsartan

Le **valsartan** (C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>), dont la structure est présentée en Figure 12, est un antagoniste, dérivé du triazole, de l'angiotensine II, actif par voie orale. Il bloque de manière sélective et compétitive la liaison de l'angiotensine II au récepteur AT1 majoritairement situé dans les muscles lisses vasculaires et les cortex rénal et surrénal. Le blocage de ces récepteurs empêche ainsi la vasoconstriction, la synthèse et la sécrétion d'aldostérone et la réabsorption rénale du sodium. Le valsartan entraîne ainsi une vasodilatation, une augmentation de l'excrétion d'eau et de sodium, une réduction du volume plasmatique et une diminution de la pression sanguine sans toutefois influencer la fréquence cardiaque. (134)

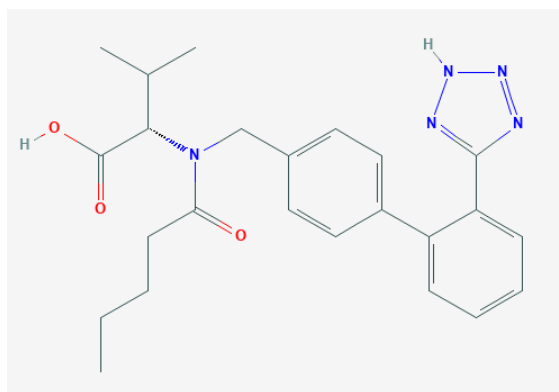


Figure 11: Structure chimique du valsartan (135)

Ce produit est **largement utilisé en France et dans le monde** dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque et en post infarctus du myocarde récent. (136).

La posologie usuelle journalière de ce médicament est de 80 mg dans le traitement de l'hypertension et de 320 mg dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et en post-infarctus du myocarde. (134)

##### III.a.2 Les autres sartans ou ARA II

Le valsartan appartient à une classe de médicaments appelée les sartans ou ARA II (Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II). Cette classe réunit le candesartan, l'éprosartan, l'irbésartan, le losartan, l'olmésartan, le telmisartan et le valsartan (molécules commercialisées en France) (137). Leurs structures respectives sont représentées ci-dessous en Figure 13. La plupart des ARA II sont caractérisés par une **structure biphenyle-tétrazole** commune à l'exception de l'éprosartan et du telmisartan. (138)

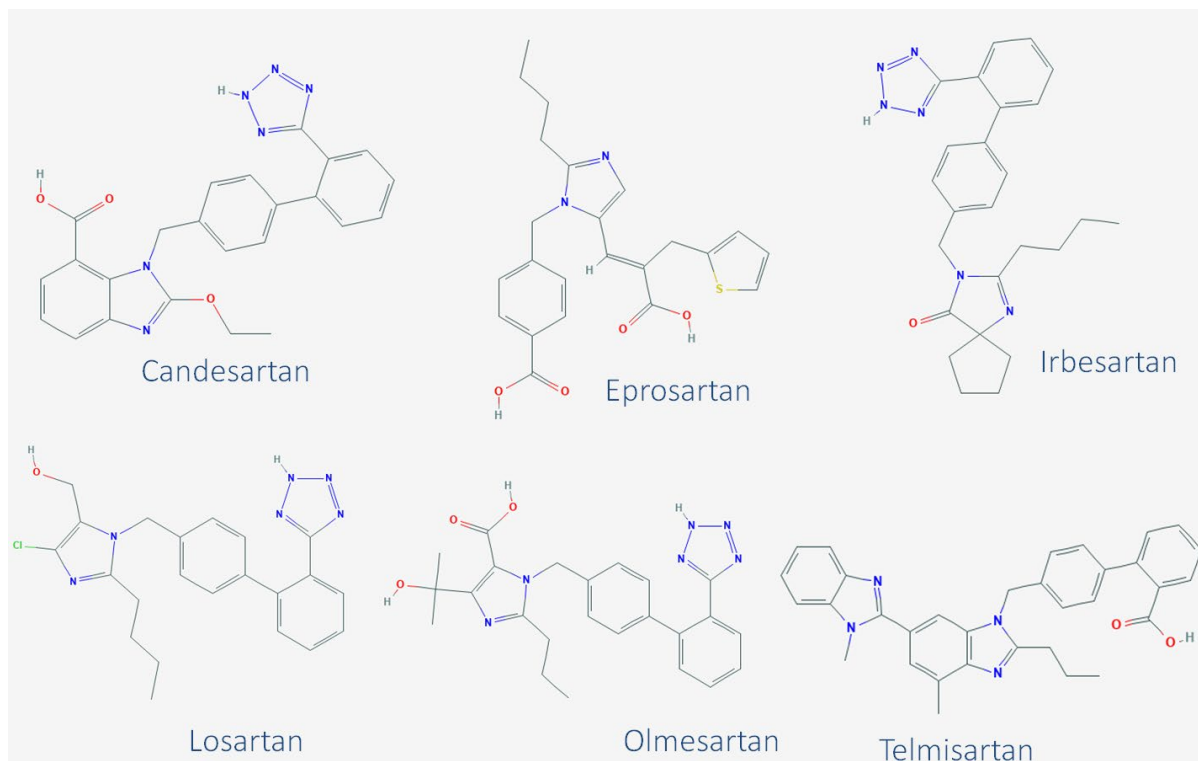


Figure 12 : Structure chimique des autres antagonistes de l'angiotensine II (135)

### III.b. La contamination par les nitrosamines

#### *III.b.1 La NDMA*

Le 22 juin 2018, le fabricant chinois de substances actives Zhejiang Huahai Pharmaceutical, a informé l'EMA de la présence d'une **impureté jamais détectée auparavant dans la substance active valsartan**, fabriquée à Chuannan en Chine notamment pour des médicaments commercialisés en Europe. L'impureté retrouvée est la N-nitrosodiméthylamine ou dimethylnitrosamine (NDMA). (139)

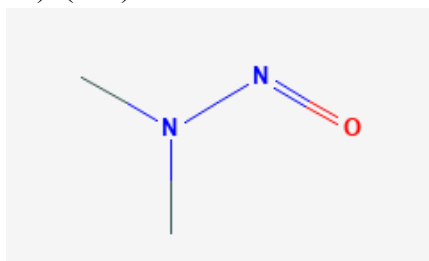


Figure 13 : Structure chimique de la N-nitrosodiméthylamine (140)

La NDMA est une substance chimique organique qui peut se former à la fois par des procédés industriels et naturels. La NDMA n'est plus utilisée actuellement, sauf en recherche, mais elle a été utilisée pour fabriquer du carburant liquide pour fusée, des adoucissants et des lubrifiants. Elle est produite notamment par des réactions chimiques impliquant les alkylamines, de façon accidentelle dans différentes industries.

La voie principale d'exposition est la voie orale et la NDMA est présente notamment dans l'eau du robinet. L'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) indique une **toxicité hépatique** pour la NDMA.

La NDMA est reconnue comme **agent génotoxique et cancérigène chez l'animal**, induisant notamment des cancers primaires au niveau du foie, de l'appareil respiratoire et des reins. Cette substance est classée comme **probablement cancérigène chez l'homme** (classe 2A) par l'IARC (International Agency for Research on Cancer) (141). L'exposition à la NDMA peut aussi être associée aux cancers de la vessie, du rein, du pancréas, de l'intestin, du côlon et de l'estomac selon l'EPA. (142)

Après avoir informé les autorités de leur découverte en **juin 2018**, le fabricant a investigué afin de déterminer l'origine de cette impureté à la demande des autorités de santé italiennes. Le rapport d'investigation initial indique que la NDMA se forme durant une des étapes de synthèse de la substance active et que le niveau de contamination dépend des conditions utilisées. Selon les lots de valsartan analysés, la concentration en NDMA variait entre 3,4 ppm (ou  $\mu\text{g/g}$ ) et 120 ppm (ou  $\mu\text{g/g}$ ). (139)

Pour une posologie de 80 mg de valsartan par jour, on estime l'exposition suivante

$$\rightarrow 3,4 \mu\text{g/g} \times 0,080\text{g/j} = 0,272 \mu\text{g/j} \text{ à } 120 \mu\text{g/g} \times 0,080\text{g/j} = \mathbf{9,6 \mu\text{g/j}}$$

Pour une posologie de 320 mg de valsartan par jour, l'exposition calculée est la suivante :

$$\rightarrow 3,4 \mu\text{g/g} \times 0,320\text{g/j} = 1,088 \mu\text{g/j} \text{ à } 120 \mu\text{g/g} \times 0,320\text{g/j} = \mathbf{38,4 \mu\text{g/j}}$$

Ces niveaux de contamination sont considérés comme problématiques au vu de la ligne directrice de référence de l'ICH. (143)

### *III.b.2 Autres nitrosamines*

Durant l'étude de la contamination par NDMA, des contaminations par plusieurs autres N-nitroso impuretés ont été découvertes, notamment les molécules suivantes:

- N-nitrosodiethylamine (NDEA),
- N-nitrosodiisopropylamine (NDIPA/DIPNA),
- N-nitrosoethylisopropylamine (NEIPA / EIPNA),
- N-nitrosomethylamino butyric acid (NMBA)

Les nitrosamines se caractérisent par la structure chimique indiquée en Figure 15.

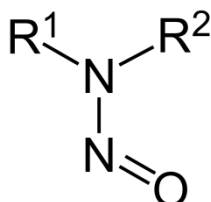


Figure 14 : Structure chimique commune aux nitrosamines



Dans l'environnement, les nitrosamines sont présentes à l'état de trace dans l'air et dans l'eau. Leur concentration semble plus élevée dans les zones où l'air et l'eau sont pollués.

Dans l'alimentation, ils sont créés par réaction des nitrites et des amines présentes dans la viande, le poisson et d'autres produits à haute température. C'est pourquoi l'utilisation de nitrites diminue dans l'industrie agro-alimentaire depuis les années 70-90. (144)

Plus globalement, on retrouve des nitrosamines dans les pesticides, le caoutchouc, la bière et les cosmétiques issus de procédés industriels, également dans l'eau de consommation et des médicaments vétérinaires.

La concentration dans tous ces éléments est régulièrement contrôlée par les autorités compétentes selon la règle ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) c'est-à-dire aussi faible que raisonnablement possible.

### III.b.3 Origine des nitrosamines dans les médicaments

En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, comme indiqué ci-dessus, des nitrosamines ont été retrouvés pour la première fois en 2018 dans du valsartan. On estime depuis qu'ils sont présents dans diverses substances actives pharmaceutiques.

La NDMA se forme notamment par réaction entre de la diméthylamine (DMA) en présence de nitrites, dans des conditions acides (Figure 16). (145) Une réaction similaire - impliquant la diéthylamine (DEA) - est liée à la présence de NDEA. (146) La diméthylamine est notamment utilisée dans la synthèse de nombreux principes actifs tels que la metformine.

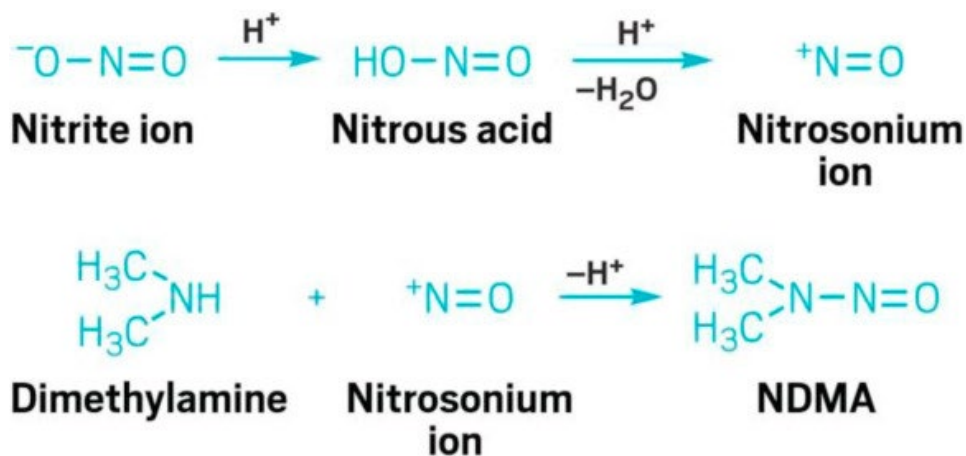


Figure 15: Mécanisme de formation de NDMA à partir de nitrite et de diméthylamine (145)

De manière plus générale, plusieurs sources de contamination de médicaments ont été clairement identifiées (144) :

- L'utilisation de nitrite de sodium ( $\text{NaNO}_2$ ), ou d'autres agents de nitrosation en présence de substances secondaires ou amines tertiaires ou sels d'ammonium quaternaire, ou en combinaison avec des réactifs, des solvants et qui sont susceptibles de se dégrader en amines secondaires ou tertiaires.
- Utilisation de matières premières ou de matériaux contaminés, par exemple des solvants, des réactifs et des catalyseurs.
- Contaminations croisées dues à des opérations différentes exécutées sur une même ligne ou à des erreurs liées aux opérateurs.
- La dégradation des matières premières, des produits intermédiaires et des substances actives, y compris celle induite par leur réactivité inhérente en combinaison du nitrite de sodium ( $\text{NaNO}_2$ ), ou d'autres agents de nitrosation.
- Contamination par les matériaux d'emballage primaire.

D'autres sources potentielles sont encore étudiées mais leur relation avec la contamination par des nitrosamines n'est pas avérée à ce jour. Ce sont par exemple l'utilisation d'eau contaminée, les conditions de transport et de conservation utilisées ou encore les voies de dégradation des substances nitrées.

### III.c. La prise en charge de l'affaire par les autorités

#### *III.c.1 Première phase d'évaluation européenne*

Après la découverte de NDMA par le fabricant de Valsartan Zheijiang Huahai à Chuannan, une évaluation plus approfondie s'est avérée nécessaire pour tous les produits finis contenant ce valsartan. Un arbitrage européen sur la base de l'article 31 de la directive 2001/83/CE a été initié par la Commission Européenne **le 5 juillet 2018**. (139)

Les objectifs prioritaires de cet arbitrage consistaient à évaluer :

- les **concentrations de NDMA** et leur **corrélation avec les conditions de fabrication**, plus précisément l'intérêt des différentes étapes de fabrication et la pertinence des tests et méthodes analytiques utilisés pour contrôler les substances actives et produits finis,
- les **risques potentiels** pour les patients et la possibilité de mise en place de mesures de minimisation des risques appropriées.

L'impureté décrite ici pouvant apparaître sur des processus de synthèse semblables, l'ensemble des fabricants de Valsartan a été inclus à cette évaluation. En raison des incertitudes lors de la découverte de cette impureté, l'EMA envisageait dès juillet 2018 que d'autres substances actives puissent aussi être contaminées au NDMA.

Le **16 juillet 2018**, deux listes de questions ont été publiées par l'EMA à destination d'une part des fabricants de substance active et d'autre part des titulaires d'AMM. Les titulaires

d'AMM ont dû vérifier les méthodes de fabrication utilisées et déclarer un éventuel risque de contamination par des nitrosamines selon leurs sites de fabrication de valsartan. (147) Dans le même temps, les fabricants de valsartan ont été interrogés sur la possibilité de contamination de leur substance active par le NDMA, les analyses réalisées et les éventuelles actions mises en place. (148)

En parallèle, le **27 juillet 2018**, la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé (EDQM) publie à son tour un communiqué de presse et annonce coopérer activement avec l'EMA et les autorités nationales compétentes sur cette affaire. (149) L'EDQM est responsable notamment de la Pharmacopée Européenne qui liste les normes officielles en matière de fabrication, contrôle et qualité des médicaments. Elle délivre aussi des certificats de conformité (CEP) qui attestent que la substance fabriquée est conforme.

Outre l'investigation menée par l'instance, deux mesures phares sont annoncées:

- la suspension immédiate du certificat de conformité détenu par Zhejiang Huahai Pharmaceuticals et demande d'informations transmises à tous les titulaires de CEP concernant le valsartan,
- la coordination des activités du groupe de Laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) d'États membres en vue de rechercher la présence de NDMA dans des échantillons de substances actives et de médicaments commercialisés en Europe.

Dans un second communiqué daté du **29 août 2018**, l'EDQM a déclaré avoir suspendu les CEP de 3 autres fabricants de valsartan (150).

L'ensemble des données de fabrication des CEP ont été revues par l'EDQM et des analyses à la recherche de NDMA ont été demandées à certains fabricants avant ces décisions. Selon les cas, la suspension a été effectuée suite à la détection de NDMA dans le valsartan (mais à des taux bien inférieurs à ceux décelés dans la substance active fabriquée par Zhejiang Huahai), ou à titre de précaution lorsque le détenteur du CEP avait fourni des informations insuffisantes ou lorsqu'il a déclaré que son produit n'était pas commercialisé.

Les laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) du réseau général européen ont également mis au point des méthodes de contrôle spécifique des nitrosamines dans les sartans sur la base de deux principes analytiques différents. Des plans d'échantillonnage fondés sur une analyse de risque ont été établis et les premiers résultats d'essais indépendants portant sur des lots de valsartan et de médicaments apparentés ont été transmis aux autorités européennes. Trois méthodes différentes de dosage de la NDMA dans les sartans ont ainsi été publiées (151).

L'EMA annonce le **13 septembre 2018** que pour la première fois, une autre impureté nitrosaminique, la **NDEA**, a été détectée dans le valsartan produit par Zhejiang Huahai. L'évaluation est alors étendue à cette substance. (152)

Durant le même mois, une inspection du laboratoire Zhejiang Huahai Pharmaceutical, sur le site de Chuannan en Chine (où la NDMA a été détectée pour la première fois), a mis en évidence le non-respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Plusieurs défaillances ont été identifiées, notamment dans la manière dont le fabricant recherchait la présence de NDMA et de NDEA dans son valsartan. Le fabricant a dû mettre en place diverses actions correctives et préventives afin d'obtenir un nouveau certificat de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication en **mars 2019** (153). Le certificat comprend plusieurs sartans mais ne contient cependant pas le valsartan dont le processus de fabrication est encore en cours de mise à jour.

### *III.c.2 Extension de l'évaluation aux sartans*

Le **21 septembre 2018**, l'arbitrage européen basé sur l'article 31 pour le valsartan est étendu aux médicaments contenant des sartans à cycle tétrazole à la suite de détection de faibles taux de NDEA dans du losartan produit par Hetero Labs en Inde. (154)

Parmi les sartans à cycle tétrazole, cinq font l'objet de monographie de la Ph. Eur. et de CEP : valsartan, candésartan cilexétel, irbésartan, losartan potassique et olmésartan médoxomil. L'EDQM a contacté les titulaires de CEP concernés afin de poursuivre l'investigation.

En **fin d'année 2018 et début d'année 2019**, en lien avec la détection de contamination par NDEA, des nouveaux CEP ont été suspendus par l'EDQM (pour l'Irbesartan et le Losartan potassique fabriqués par Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd. et Hetero Labs Limited) (155). La plupart des CEP suspendus ont été restaurés après mise en œuvre d'actions correctives. En parallèle, des nouvelles méthodes de dosage ont été développées par les OMCL et d'autres autorités internationales telles que la FDA ou Santé Canada. (156)

Le **1er février 2019**, le CHMP publie un rapport "Médicaments à base de sartans: les entreprises doivent revoir leurs procédés de fabrication afin d'éviter la présence d'impuretés de type nitrosamines", révisé le **17 avril 2019**. (157) (158)

Le rapport conclut sur un sur-risque de 22 cas supplémentaires de cancer dus à la présence de NDMA pour 100 000 patients ayant pris quotidiennement, pendant 6 ans et à la dose la plus élevée, du valsartan produit par Zhejiang Huahai. Pour la contamination par NDEA, l'estimation est de 8 cas supplémentaires pour 100 000 patients ayant pris quotidiennement, pendant 4 ans et à la dose la plus élevée, ce même valsartan. Les quantités maximales journalières de 96,0 nanogrammes pour la NDMA et 26,5 nanogrammes pour la NDEA sont définies et permettent au CHMP d'établir les limites maximales de ces impuretés dans les sartans présentées en Annexe 2.

Le **2 avril 2019**, la Commission européenne a rendu ses décisions juridiquement contraignantes pour tous les États membres. En accord avec les rapports du CHMP, la Commission Européenne demande aux titulaires d'AMM des produits concernés de **mettre immédiatement en place des processus de contrôle**, et d'introduire des spécifications pour la NDEA et NDMA telles que présentées dans le Tableau 1. Il est également demandé aux

titulaires d'AMM de vérifier leurs processus de fabrication dans un délai de 2 ans. A la fin de la période transitoire de 2 ans, une limite maximale de 0,03 ppm, remplaçant celles de 96,0 et 26,5 nanogrammes, doit être appliquée pour la NDEA et la NDMA. (159)

Les monographies de la Pharmacopée Européenne de Valsartan (n°2423), Candésartan cilexétil (n°2573), Irbésartan (n°2465), Losartan potassique (n°2232), Olmésartan médoxomil (n°2600) sont également mises à jour. (160) Les sections Production et Essai de ces monographies ont été révisées afin de suivre les recommandations émises par le CHMP de l'EMA. Elles entrent dans la 10<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne, entrée en vigueur le 1 janvier 2020.

### *III.c.3 Extension de l'évaluation aux substances actives chimiques et biologiques*

Suite à la détection d'impuretés de type nitrosamine dans les médicaments contenant de la ranitidine et dans des lots de pioglitazone, les investigations ont été étendues, le **10 septembre 2019**, à toutes les substances actives d'origine synthétique par mesure de précaution. Le directeur exécutif de l'EMA a demandé l'ouverture d'une nouvelle évaluation sur la base de l'article 5(3) du règlement CE n° 726/2004 concernant toutes les substances actives synthétiques. (161) La ranitidine est un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine, qui était indiquée dans la prise en charge du diabète de type II. Les AMM des produits contenant cette substance ont été retirées en France en 2011 pour des raisons de pharmacovigilance. (162)

En **octobre 2019**, l'EMA et le CMDh ont publié des nouvelles demandes à tous les titulaires d'AMM de substances actives d'origine synthétique (163) (164) tandis que l'EDQM a établi des demandes similaires adressées aux titulaires de CEP (165).

Le **6 décembre 2019**, les autorités européennes annoncent également la découverte de NDMA dans des lots de metformine en dehors de l'Union Européenne. Les traces d'impuretés ont été trouvées à des niveaux inférieurs à d'autres sources telles que l'eau ou certains aliments. La balance bénéfices/risques du médicament n'a donc pas été remise en cause. (166)

L'EMA étend l'évaluation à tous les médicaments, qu'ils soient d'origine chimique ou biologique, le **6 août 2020**. Durant les investigations, un risque de contamination a été établi particulièrement en cas de substances biologiques contenant des fragments synthétisés chimiquement, d'utilisation de réactifs nitrés ou encore d'utilisation d'emballages primaires à base de nitrocellulose. (167) Le CMDh s'est aligné aux demandes et évaluations de l'EMA pour toutes les procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle. (168) Pour toutes les AMM enregistrés en procédure centralisée, les titulaires d'AMM communiquent directement auprès de l'EMA tandis que pour les procédures nationales/ DCP/ MRP, les déclarations doivent s'effectuer auprès des autorités nationales (l'ANSM en France).

L'évaluation des nitrosamines s'effectue en trois phases (169) (167):

- L'étape 1 d'évaluation des risques,
- L'étape 2 de tests de confirmation,
- L'étape 3 de modifications de l'AMM.

### **Étape 1:** *Evaluation des risques*

Les titulaires d'AMM ont dû **notifier la présence ou l'absence de risque de contamination** avant le 31 mars 2021 pour les médicaments d'origine chimique et avant le 1er juillet 2021 pour les médicaments biologiques. Les dates limites, initialement prévues en 2020, ont été décalées en raison de la situation du Covid-19.

La déclaration concerne les **produits finis**, mais les titulaires d'AMM ont été encouragés à évaluer en priorité les substances actives et déclarer immédiatement tout risque et commencer à investiguer au plus vite.

L'analyse des risques doit être effectuée par le titulaire d'AMM, en lien avec tous les fabricants de substances actives, matières premières et produits finis. L'évaluation doit s'effectuer selon les principes de gestion du risque qualité tels que décrit dans les guidelines de l'ICH, et prendre en compte le rapport d'évaluation du CHMP sur les nitrosamines.

### **Étape 2:** *Confirmation des risques*

Lorsqu'un risque est identifié durant l'étape 1, il est demandé aux titulaires d'AMM de procéder à des analyses afin de **confirmer ou infirmer la présence de nitrosamines** dans les médicaments.

Aucune date limite n'a été imposée pour cette étape mais, une date limite est fournie pour les soumissions de modifications en étape 3. Ainsi, il est fortement conseillé de procéder aussi rapidement que possible aux tests de confirmation afin de préparer et soumettre les modifications dans les délais imposés.

Les tests confirmatoires doivent être effectués sur les **produits finis, et sur les substances actives et/ou matières premières** si elles sont considérées comme sources potentielles de la contamination. Les méthodes d'analyse peuvent être élaborées et validées à partir des différentes méthodes élaborées par les Laboratoires Officiels de contrôle (OMCL) pour les sartans, la metformine et la ranitidine.

Le nombre de lots à tester doit être adapté au risque identifié. Si la source de la contamination est identifiée et maîtrisée, les tests doivent être effectués sur 10% des lots ou 3 lots par an, selon le nombre le plus important.

La quantité maximale de nitrosamines présente dans les produits finis est définie dans le tableau en Annexe 3. Ces données ne sont applicables que si une seule impureté nitrosaminique est retrouvée. Dans le cadre d'une contamination par plusieurs nitrosamines, l'apport quotidien total de toutes les N-nitrosamines identifiées ne doit pas dépasser la quantité maximale de la nitrosamine la plus puissante identifiée, ou le niveau de risque total calculé pour toutes les N-nitrosamines identifiées ne doit pas dépasser 1 sur 100 000.

Dans le cas où une ou plusieurs nitrosamines sont identifiées comme dépassant les limites définies dans le tableau en Annexe 3, les documents justificatifs suivants sont requis au moment de la déclaration :

- les résultats des tests exprimés en ng et ppm,
- le rapport d'analyses intermédiaires comprenant la cause, le plan d'atténuation des risques et l'évaluation bénéfiques/risques.

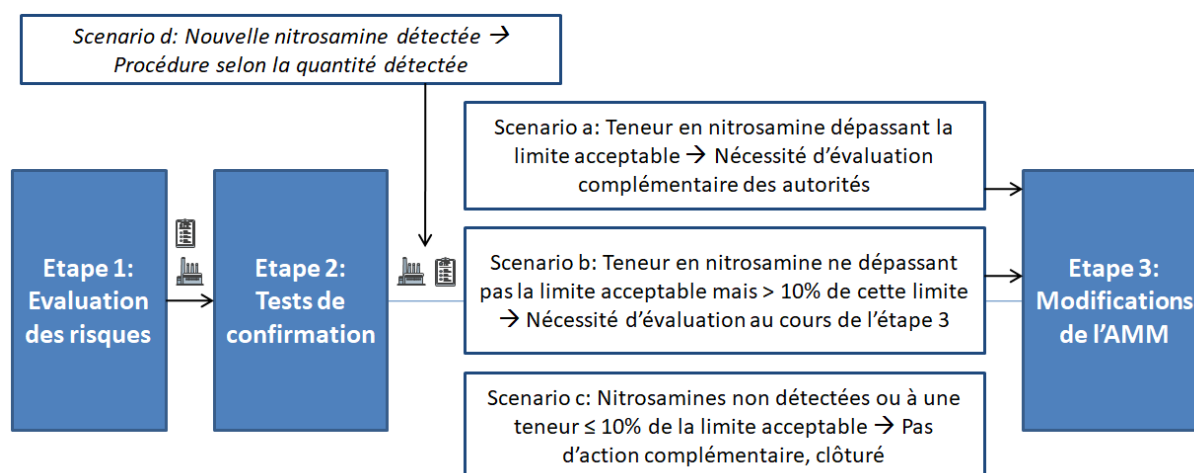


Figure 16: Schéma du processus global de révision demandé aux titulaires d'AMM (170)

### Etape 3: Modifications de l'AMM

Toutes les demandes de modifications liées aux risques déclarés précédemment doivent être soumises au plus tard le 1<sup>er</sup> octobre 2023 pour les médicaments chimiques et le 1<sup>er</sup> juillet 2023 pour les médicaments biologiques. Les date limites, fixées initialement au 26 septembre 2022 et au 1<sup>er</sup> juillet 2022, ont été décalées par le CHMP et le CMDh. Cette extension est destinée à permettre aux laboratoires d'investiguer de façon plus approfondie pour mettre en place les actions de réduction des risques, notamment au vu des développements scientifiques depuis 2020.

Si l'évaluation pratiquée lors de la phase 2 met en évidence un risque pour lequel des modifications doivent être effectuées au dossier d'AMM, les variations appropriées doivent être soumises par le titulaire de l'AMM. Ces variations doivent être classifiées conformément aux lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications prévues par le règlement CE n°1234/2008 (2013/C 223/01).

De la même façon que pour les produits finis, pour les substances actives les détenteurs de CEP ont jusqu'au 1<sup>er</sup> octobre 2023 pour déposer des demandes de révisions en lien avec les nitrosamines. (171)

#### *III.c.4 Traitement par les autorités nationales*

Les investigations ont été réalisées au niveau européen, les autorités sanitaires des pays de l'Espace Economique Européen (EEE) reconnaissent les résultats publiés par l'EMA et la Commission Européenne. Elles se sont coordonnées notamment sur la mise en place de rappels de lots.

Dès le lendemain de la publication de l'information au sujet de la NDMA dans le Valsartan par l'EMA (172), en juillet 2018, l'ANSM publie une note d'information et procède aux **premiers rappels de lots de Valsartan** provenant des laboratoires Arrow Generiques, Biogaran, Cisters, EG Labo, Evolupharm, Ranbaxy Pharmacie Génériques, Sandoz, Zentiva et Zydus. (173)

Ce rappel est suivi de plusieurs nouvelles vagues de retrait de lot, fin novembre et mi-décembre 2018, qui font suite à la détection de NDEA. Ces rappels constituent une grande partie du marché français et, compte-tenu de leur envergure mondiale, ils ont généré d'importantes difficultés d'approvisionnement et ruptures de stock. (174) Par la suite, l'ANSM procède à des **nouveaux retraits de lots liés au risque de présence de nitrosamines**. Ils concernent des lots d'Irbesartan le 10 janvier 2019 (175), de Losartan en mars (176). A l'occasion de la revue de toutes les spécialités, des nouveaux retraits de lots sont effectués, notamment de Ranitidine le 24 septembre 2019 (177), de Metformine en décembre 2019 (178) de Varenicline en juillet 2021, de Quinapril en avril 2022, de Rasagiline et Quinapril/Hydrochlorothiazide en juin 2022, ou encore de Diosmine en octobre 2022.

Par ailleurs, l'évaluation globale des risques liés à la présence de nitrosamines demandée par les autorités européennes implique une **déclaration nationale** pour les AMM issues de procédures nationales, décentralisées et de reconnaissance mutuelle. L'ANSM a mis en place une plateforme dédiée spécifiquement aux déclarations de risque de nitrosamines, complétée par le titulaire d'AMM pour chaque spécialité. Ces déclarations spécifiques ont dû être accompagnées par un tableau excel de l'EMA et une lettre type, signé du pharmacien responsable. (169)

Depuis 2020, l'ANSM vérifie également l'analyse de risques liés aux nitrosamines pour tout dépôt de nouveau dossier, ou toute variation liée à l'actualisation des données sur les substances actives et/ou le produit fini.



### III.d. Impact de cette affaire

#### *III.d.1 Diffusion médiatique modérée*

La découverte des impuretés nitrosaminiques dans le valsartan d'abord, puis dans d'autres sartans et même quelques autres spécialités, a engendré des rappels de lots conséquents, suivis de ruptures de stock.

Après les premiers rappels de lots de valsartan au niveau mondial, de **fortes tensions d'approvisionnements** surviennent. L'ANSM a alors mis en place un numéro vert pour répondre aux différentes interrogations et précise que les patients ne doivent en aucun cas arrêter le traitement eux-mêmes, elle invite également les médecins à ne plus initier de traitement par valsartan. En France, ce traitement était pris par près de 1,5 millions de patients et, avec un nouveau rappel de lot en décembre 2018, 75% des stocks ont été retirés. (179) Ces annonces de retrait ont été modérément diffusées dans les médias nationaux. Cependant, elles viennent alimenter le débat sur les pénuries et sur la délocalisation de la fabrication en Asie.

Depuis plusieurs années, les ruptures d'approvisionnements de médicaments ont considérablement augmenté, ainsi que leur médiatisation en France, notamment via des campagnes de communications menées par des associations de patients telles que la Ligue contre le cancer, ou encore avec un documentaire diffusé sur Arte en avril 2022. (180)

Les autorités publiques se sont également saisies du sujet puisqu'en 2018, une **mission d'information sur les pénuries de médicaments et de vaccins** est créée au sein du Sénat. Le rapport publié par cette mission d'information constate un phénomène en **forte augmentation** touchant **tous les types de médicaments**, en particulier tous ceux dont la production est complexe tels que les vaccins, les médicaments anticancéreux ou les médicaments dérivés du sang. (181)

Parmi les nombreuses causes possibles de ruptures d'approvisionnement, une partie est liée à des problèmes survenus lors de la production des substances actives ou des produits finis, de plus en plus effectués en Asie. La mission d'information du Sénat soulève ainsi une perte d'indépendance sanitaire de l'Europe à ce sujet. Cette dépendance, en particulier à la Chine et à l'Inde pour la fabrication des substances actives pharmaceutiques, a été mise en avant avec la crise du Covid-19. Selon l'EMA, « près de 40 % des médicaments finis commercialisés dans l'Union européenne proviennent de pays tiers et 80 % des fabricants de substances pharmaceutiques actives utilisées pour des médicaments disponibles en Europe sont situés en dehors de l'Union. » (181)

Les ruptures d'approvisionnement des médicaments constituent une problématique majeure de santé publique, pouvant causer une perte de chance pour les patients. Selon une **étude observationnelle** basée sur les données de la base nationale française de pharmacovigilance, sur 32 cas de ruptures de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (code ATC

C09), dont la majorité (n=25) pour le Valsartan, une **inefficacité du traitement de substitution** a été signalée dans 22% des cas. D'autres réactions diverses ont été observées, notamment une **hypo ou hypertension** (n=6) ou des **troubles gastro-intestinaux** (n=3). (182) Cette étude illustre ainsi l'impact direct de cette affaire sur les patients.

Ces pénuries ont, en outre, un **impact financier et organisationnel** très fort sur tous les acteurs (industrie pharmaceutique, grossistes-répartiteurs, établissements de santé, officines et autorités de santé). Une autre conséquence visible des pénuries est la perte de confiance de la population envers les laboratoires et les pouvoirs publics, particulièrement observée par les pharmaciens d'officine qui témoignent de sentiments de frustration et de stress chez les patients. Le rapport indique également un climat de défiance entre les différents acteurs de la chaîne du médicament. (181)

### *III.d.2 Impact réglementaire majeur*

Depuis le 1er octobre 2020, tous les demandeurs de CEP doivent fournir une évaluation du risque potentiel de formation de nitrosamines dans leurs demandes de CEP ou de renouvellement, pour toutes les substances actives et pas uniquement les sartans. (183)

La découverte d'une seule impureté nitrosaminique dans une seule substance active synthétisée par un seul site de fabrication a mené à la **généralisation de l'évaluation des nitrosamines dans tous les médicaments**. Actuellement, pour toute nouvelle demande d'AMM, une évaluation du risque de contamination doit être effectuée et fournie aux autorités avec la demande.

La **déclaration sans délai** de problématiques comme celle-ci aux autorités est primordiale et permet une réaction appropriée. Dans cette affaire, les autorités ont utilisé à plusieurs reprises le **principe de précaution**. Tout d'abord pour effectuer différents retraits de lots de sartans avant d'avoir finalisé l'évaluation des risques et ensuite pour l'extension de l'évaluation à tous les médicaments.

Selon ce principe, "l'absence de certitudes, compte tenu des connaissances scientifiques et techniques du moment, ne doit pas retarder l'adoption de mesures effectives et proportionnées visant à prévenir un risque de dommages graves et irréversibles à l'environnement à un coût économique acceptable". (184)

Toutefois, l'affaire des nitrosamines illustre le fait que l'on ne peut pas se prémunir de risques qui n'ont pas encore été identifiés. L'ensemble des analyses effectuées sur les médicaments s'effectuent sur la base des données disponibles à un instant t. Des impuretés potentiellement dangereuses ne sont pas recherchées si elles sont réputées absentes de certains types de produits ou encore si elles sont inconnues. Cela ne signifie pour autant pas qu'elles sont absentes des produits concernés.

Une affaire liée à de nouvelles impuretés semble ainsi difficilement évitable mais sa probabilité de survenue diminue au fur et à mesure des avancées scientifiques, notamment des techniques d'analyse, et grâce aux données épidémiologiques recueillies sur les médicaments durant toute leur durée de vie.

## IV – Enjeux des crises sanitaires et évolutions du système

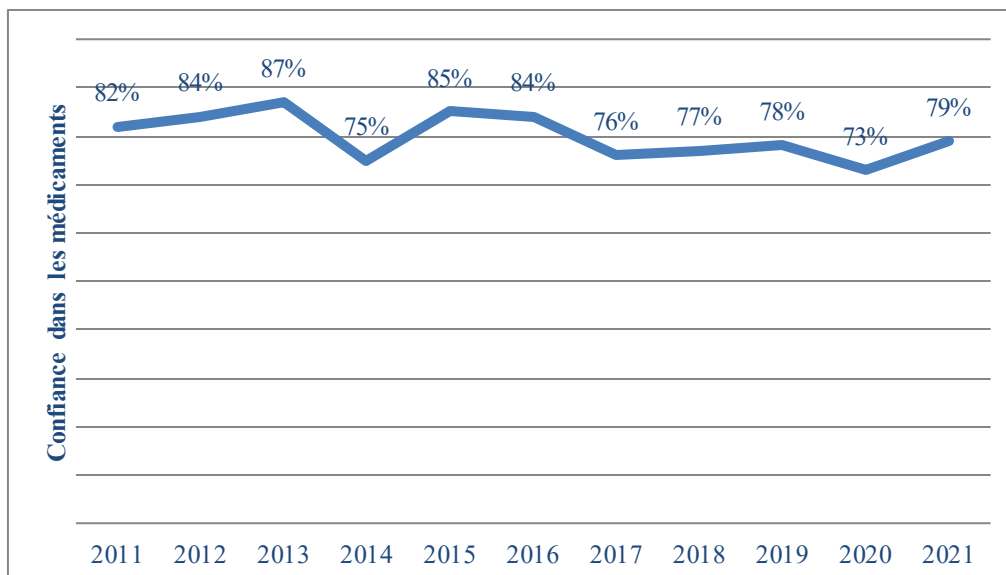
### IV.a. La défiance dans le système de santé

Au-delà des conséquences sur la santé des patients concernés, toutes les affaires sanitaires affectent la confiance que porte la population dans le système de santé et ses acteurs. La confiance sociale correspond à « la volonté de se fier à ceux qui ont la responsabilité de prendre des décisions et mesures liées à la gestion de la technologie, de l'environnement, de la médecine ou d'autres domaines de santé publique et sécurité ». (185) Différents facteurs induisent une certaine défiance de la part du public, qu'il s'agisse des scandales sanitaires, des pénuries de médicaments ou bien des prix parfois très élevés pour les nouveaux traitements. (186)

- **Le constat d'un manque de confiance dans l'industrie pharmaceutique plus que dans les médicaments**

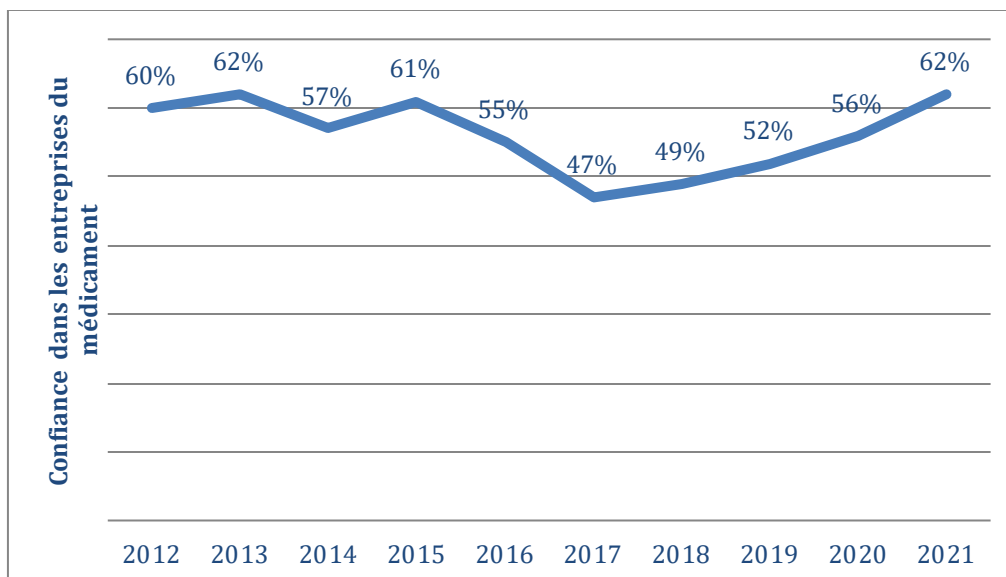
Le **Leem**, organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France, fait tous les ans un **observatoire sociétal du médicament**, estimant notamment la confiance portée par les français dans le médicament et dans les entreprises du médicament, via des enquêtes menées par Ipsos. Les enquêtes portaient sur des **échantillons de 1 000 à 2 000 personnes, représentatifs de la population française adulte** selon différents quotas (sexe, âge, profession du chef de famille, taille du foyer, région et catégorie d'agglomération). (187)

Les résultats montrent que les français gardent un **niveau de confiance élevé à l'égard des médicaments**, comme le montre la figure 18. En 2014, une défiance générale a touché tous les secteurs économiques, y compris celui du médicament avec une diminution de 12 points. Ce phénomène peut en partie s'expliquer par la médiatisation récurrente de controverses sur les médicaments, notamment sur les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération à cette période. Dans l'enquête de 2014, 23% des interrogés ont considéré que la sécurité des médicaments avait plutôt régressé au cours des 5 précédentes années et 25% que les effets secondaires étaient moins bien maîtrisés qu'en 1994. **Pour 89% des français, la sécurité des médicaments est d'abord la responsabilité des laboratoires**, avant les autorités de santé (83%), les médecins (83 %) et les pharmaciens (75%).



**Figure 17: Total de confiance du grand public dans les médicaments.** Pourcentage de personnes ayant répondu "tout à fait" ou "plutôt confiance" à la question : En général, faites-vous tout à fait confiance, plutôt confiance, plutôt pas confiance ou pas du tout confiance aux médicaments ? (187)

A la différence du médicament, **la confiance dans les entreprises du médicament reste à un niveau relativement faible.** Elle a également diminué jusqu'en 2017 et est remontée progressivement depuis cette date. On observe **un impact positif de la crise du Covid-19 sur la confiance dans les entreprises du médicament**, en particulier depuis la découverte et la production des vaccins contre le Covid-19.



**Figure 18: Total de confiance du grand public dans les entreprises du médicament.** Pourcentage de personnes ayant répondu "tout à fait" ou "plutôt confiance" à la question : Diriez-vous que vous avez tout à fait, plutôt, plutôt pas ou pas du tout confiance dans les entreprises du secteur : médicament ? (187)

L'enquête montre également qu'en **2021, seulement 41% du grand public avait une bonne image des entreprises du médicament.** Bien que 73% des français considèrent que ces entreprises fournissent des médicaments de qualité et efficaces, seulement 1 français sur 2 (50 %) estime qu'elles œuvrent pour l'intérêt général, et un peu plus d'1 personne sur 3 (37 %) qu'elles placent les patients au cœur de leurs priorités.

Ces chiffres confirment que, malgré une réelle confiance dans le médicament, il reste des efforts à faire pour l'industrie pharmaceutique pour obtenir la confiance du grand public. Les critiques portent généralement sur les profits dégagés, le manque de transparence et d'éthique, ainsi que le manque d'indépendance sanitaire de la France. (187)

- **Une confiance plus importante accordée à l'entourage qu'aux laboratoires**

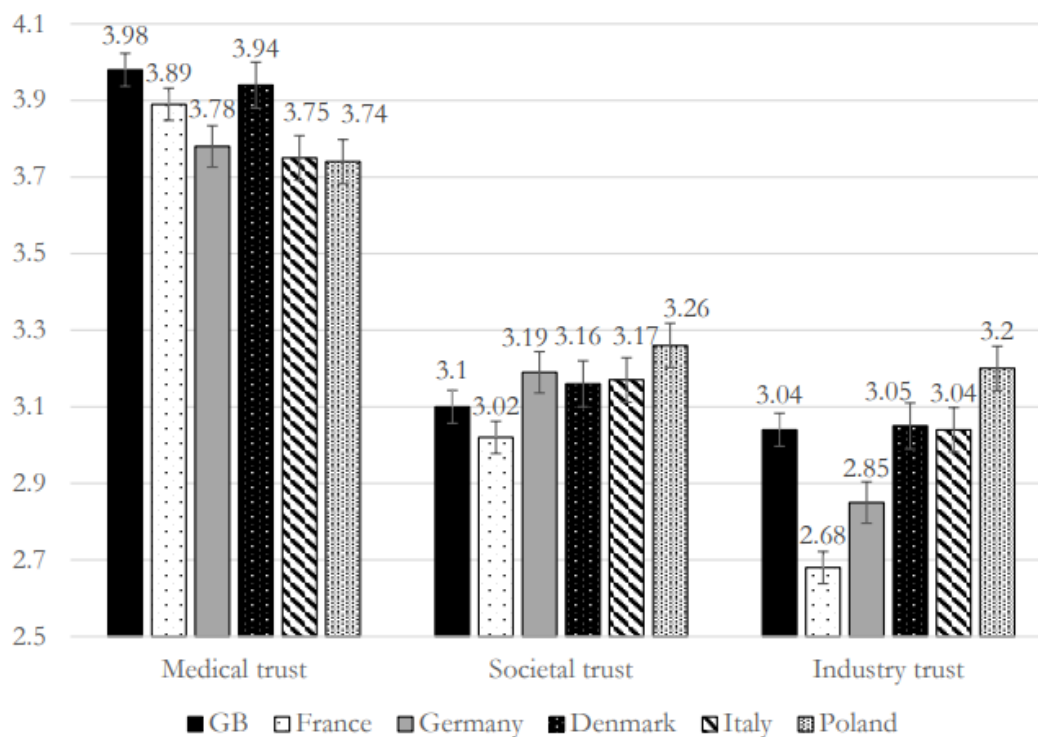
Une enquête auprès de six mille adultes dans 6 pays européens (Grande-Bretagne, France, Allemagne, Danemark, Italie et Pologne) a analysé, en 2012 et 2015 la confiance portée envers 10 sources d'informations plus ou moins liées au système de santé, et son impact sur le comportement des patients vis-à-vis des médicaments. (188)

L'enquête, diffusée via Ipsos, consistait en 4 séries de questions. La première portait sur la connaissance auto-déclarée des autorités réglementaires nationales. En France, les participants ont indiqué s'ils connaissaient ou non l'ANSM et si oui, à quel niveau (plus ou moins familier sur une échelle de 5 niveaux). Les résultats en France ont montré que **76 % des personnes interrogées ne connaissaient pas l'ANSM**, et parmi celles qui connaissaient l'agence, 61% n'étaient « pas très familières » ou « pas familières du tout » avec celle-ci.

La fiabilité des conseils en matière de médicaments a été également mesurée.

Pour chacune des 10 sources suivantes, les personnes ont indiquées s'ils les estimaient plus ou moins fiables (selon une échelle à 6 niveaux) :

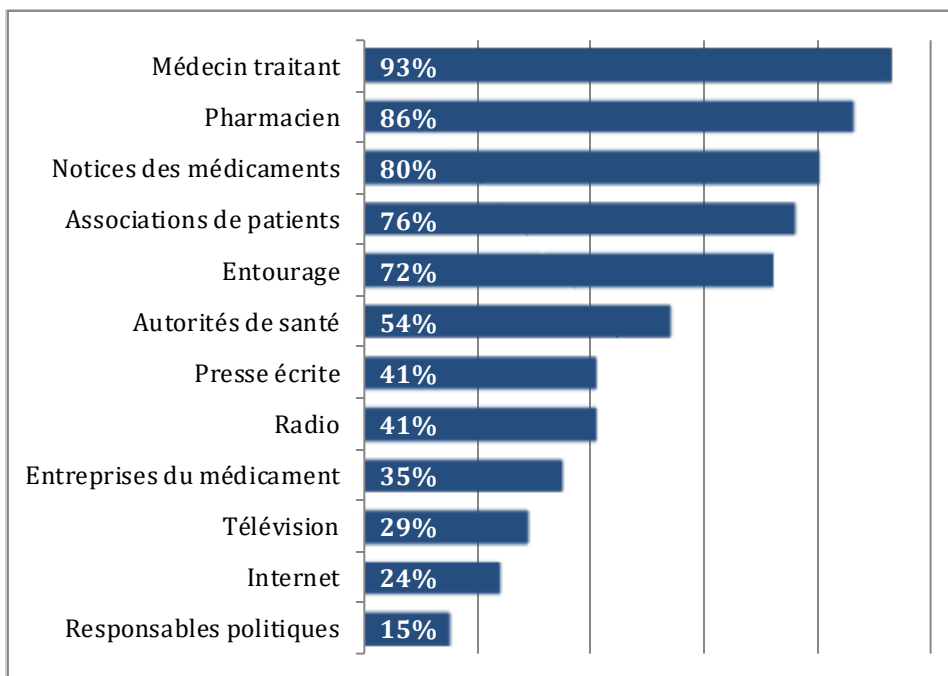
- Sources médicales :
  - Médecin généraliste
  - Hôpital
  - Officine
  - Services d'urgence
  - Journal médical
- Sources sociétales :
  - Internet
  - Médias (journaux, télévision, radio, etc)
  - Entourage (ami, famille)
- Sources industrielles :
  - Site internet appartenant à une marque de médicament
  - Laboratoires pharmaceutiques (y compris leurs sites internet)



**Figure 19: Confiance du public dans les différentes sources d'informations sur les médicaments, en 2015**

Les sources industrielles, tout pays confondu, sont perçues comme les moins fiables, particulièrement en France où le score est significativement plus faible que dans les 5 autres pays étudiés (cf figure 20).

Ces résultats sont globalement en accord avec les données de l'observatoire du médicament du Leem de 2019, présentées dans la figure 21. (189) Ils montrent cependant une forte variabilité dans la confiance accordée aux sources sociétales, entre l'entourage et les médias. Les interlocuteurs auxquels les Français font le plus confiance sont les professionnels de santé, viennent ensuite les notices des médicaments, les associations de patients et l'entourage. D'un autre côté, on observe une défiance envers les autorités de santé, les laboratoires pharmaceutiques, les médias et les décideurs politiques.



**Figure 20: Total de confiance du grand public dans différentes sources d'informations au sujet du médicament.** Pourcentage de personnes ayant répondu "tout à fait" ou "plutôt confiance" à la question : Diriez-vous que vous faites personnellement tout à fait, plutôt, plutôt pas ou pas du tout confiance à : ? **(189)**

On voit que, même si les médias jouent un rôle très fort, notamment pour diffuser publiquement certaines affaires sanitaires, les patients continuent de se tourner vers les professionnels de santé en priorité. L'étude réalisée dans 6 pays européens obtient des conclusions confirmant cette hypothèse. Il a été demandé aux personnes quel comportement elles adopteraient si elles recevaient personnellement (par courrier, téléphone, email, etc) des informations sur un potentiel problème de sécurité d'un médicament qu'elles prennent actuellement. Après avoir appris un potentiel problème sur un médicament, les réactions majoritaires restent d'arrêter le traitement et de demander des conseils complémentaires (voir figure 22). (188)



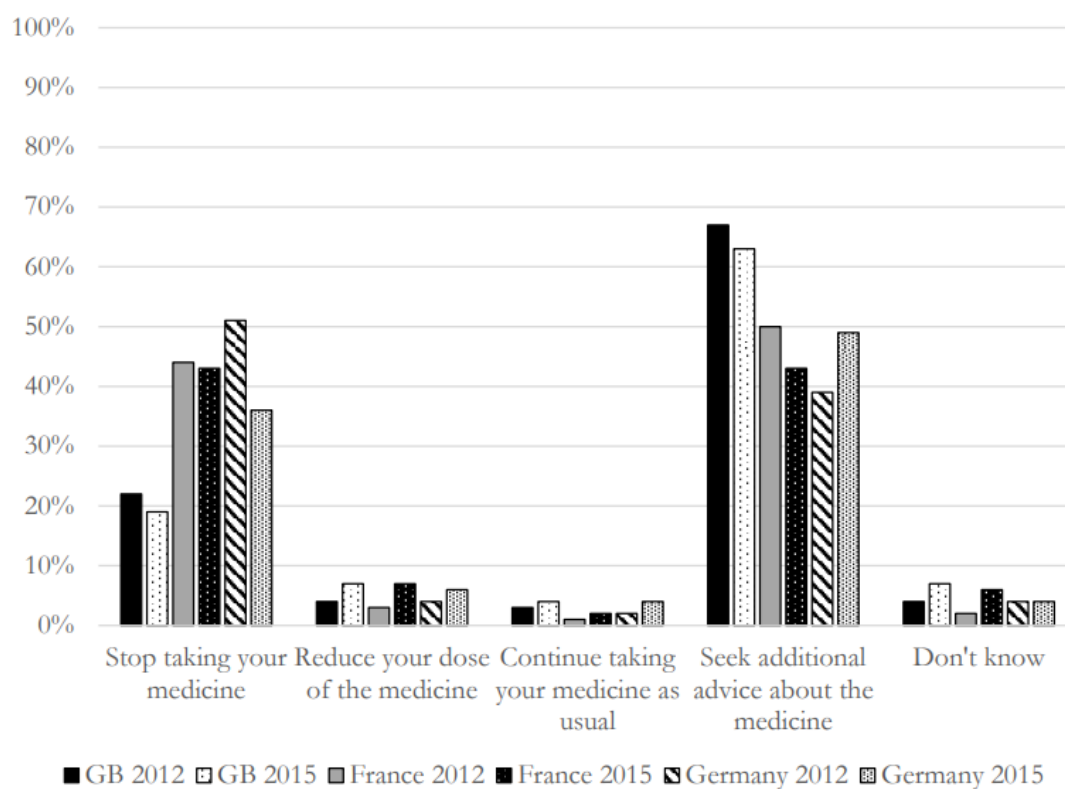


Figure 21: Intentions comportementales après avoir reçu des informations sur un médicament potentiellement dangereux

Il est par ailleurs important de remarquer dans les résultats présentés en figure 21, que la notice, rédigée par les industriels et validée par les autorités, fait l'objet d'une confiance très élevée (80%) par rapport à la fois aux industriels (35%) et aux autorités de santé (54%).

Une certaine **crise de confiance dans les autorités de santé et l'industrie pharmaceutique** est très visible ici, elle peut être liée à un manque de connaissance des rôles de ces acteurs ainsi qu'aux différents scandales sanitaires passés. De nombreuses critiques ont été faites sur des conflits d'intérêts entre les le privé et les autorités, particulièrement mises en avant lors de l'affaire du Médiateur. La loi Bertrand en France, avec la création de la base Transparence Santé, a permis de rendre publics les liens d'intérêt. Cette transparence a peu influé sur les processus de décision mais, paradoxalement, a probablement participé à augmenter la défiance en objectivant l'importance de ces liens. (190)

Certains estiment par ailleurs que le modèle d'évaluation des AMM par les autorités est trop favorable aux industriels, en favorisant l'accès rapide à l'innovation via des procédures d'accès précoce pour certains médicaments avec des dossiers pour lesquels toutes les données ne sont pas encore disponibles. (190)

- **L'exemple du scepticisme vaccinal**

La défiance du grand public envers le système de santé est notamment illustrée par le scepticisme vaccinal puisque la confiance portée dans les vaccins a toujours été inférieure à

celle portée aux médicaments, à l'exception de 2021, année durant laquelle le vaccin contre le Covid-19 a été massivement distribué. En effet, à l'automne 2020, le grand public était méfiant envers ce nouveau vaccin et la confiance du public envers les vaccins a diminué à 68 % (par rapport à 76 % en 2019). En 2021, la vaccination à très grande échelle ayant visiblement démontré son efficacité, on observe une augmentation considérable de la confiance des patients dans les vaccins (80% en 2021). (187)

Au-delà de l'effet lié à la crise du Covid-19, la France est un des pays développés dans lequel la défiance envers les vaccins est la plus forte, bien que les vaccins y soient très disponibles et accessibles. En 2019, selon un sondage réalisé par Gallup auprès de 140 000 personnes dans 144 pays, 1 français sur 3 n'est pas d'accord avec l'affirmation « les vaccins sont sûrs ». Il s'agit du **taux de désaccord le plus élevé de tous les pays interrogés**. Le scepticisme vaccinal est apparu en France dans les années 1990 et consiste à remettre en cause l'innocuité des vaccins, en particulier lorsqu'ils ont certains adjuvants aluminiques. Ce phénomène s'est accéléré lors de la pandémie de grippe H1N1 en 2009-2010 puisque le pourcentage de français se déclarant défavorables à la vaccination est passé de 9,6 % en 2005 à 38% en 2010. Cette défiance a une composante politique puisqu'elle traduit généralement une certaine opposition vis-à-vis des décisions gouvernementales et de la gestion des crises par les autorités. C'est aussi ce qui s'est passé en 2018 lorsque la vaccination obligatoire a été étendue de 3 à 11 vaccins afin d'augmenter les taux de couverture vaccinale qui étaient devenus insuffisants. Lors de chacune de ces décisions d'obligation vaccinale ou même de recommandation, on observe de nombreuses contestations dans les médias et surtout sur les réseaux sociaux, défendant une idéologie d'intégrité physique et de liberté individuelle. (191)

#### IV.b. Restaurer la confiance : outils de communication et gestion des risques

##### *IV.b.1 La gestion et la communication des risques*

La notion de risque est prépondérante dans le domaine pharmaceutique puisque, par définition, le médicament repose sur une balance bénéfices/risques qui doit rester favorable. Tout l'enjeu est dans la maîtrise des risques pour éviter notamment de nouvelles affaires sanitaires.

Le risque y est communément défini, pour un danger ou dommage potentiel, comme la combinaison de sa probabilité d'occurrence et de sa gravité. La gestion du risque, en particulier du risque sanitaire, doit systématiquement être prise en compte dans les prises de décision. Toutefois, selon qu'ils soient perçus via le prisme des patients, des professionnels de santé, des industriels ou des autorités, les dangers potentiels et leur probabilité d'occurrence peuvent varier énormément. Il existe donc un part d'incertitude, inhérente au risque, qu'il convient de rationaliser.

L'ICH a édité une ligne directrice sur la gestion du risque, très utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Au niveau du risque qualité, la gestion passe systématiquement par

l'évaluation, le contrôle, la communication et la surveillance des risques tout au long du cycle de vie du médicament, comme schématisé en figure 23. (192)

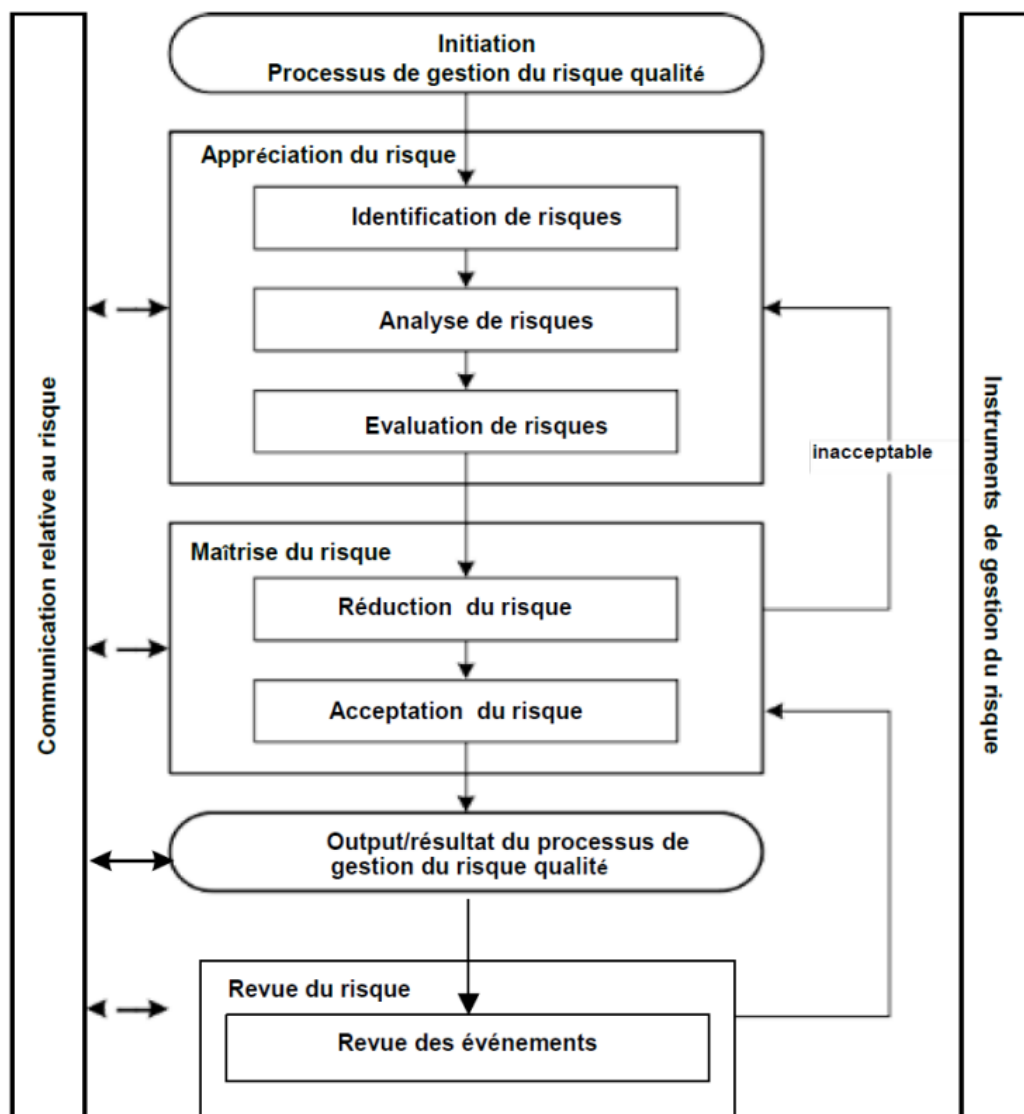


Figure 22: Schéma d'un procédé de gestion du risque qualité classique selon l'ICH Q9 (192)

Ce processus de gestion du risque qualité, s'adapte pour toutes les étapes du cycle de vie des médicaments, avec toujours pour objectif la protection des patients. L'estimation d'un risque passe premièrement par l'identification du danger, consistant en une revue exhaustive de toutes les données disponibles. Ensuite, chaque dommage potentiel identifié est analysé, généralement avec un score, à la fois de gravité sur la santé et d'incidence potentielle. Enfin, les scores de gravité et de probabilité sont multipliés, le résultat permet d'identifier le risque comme acceptable ou non selon une échelle préalablement définie.

La **maîtrise du risque** consiste à mettre en place des actions visant à diminuer les risques et les maintenir ou ramener à un niveau acceptable. Les risques doivent ensuite être revus et actualisés régulièrement, notamment lors d'apparition de nouvelles connaissances. Une autre

partie importante de la gestion des risques est la **communication**. Elle consiste en un partage d'information sur le risque et sa gestion, entre les décisionnaires (industrie pharmaceutique ou autorités) et toute autre partie prenante (industrie, autorités, professionnels de santé ou patients), et peut s'effectuer à tous les stades de la gestion des risques. (192)

Le processus de gestion des risques est maintenant communément utilisé au sein de l'industrie pharmaceutique et par les autorités de santé, notamment via la réalisation de Plan de Gestion des Risques. La recherche de minimisation des risques induit continuellement, et encore plus lors d'affaires sanitaires, de nouvelles exigences réglementaires à tel point qu'il est parfois critiqué et perçu comme un cercle vicieux engendrant une surréglementation. (193) Pour éviter de tendre vers cet effet néfaste, la gestion des risques doit être appréhendée selon une approche rationnelle. Pour obtenir la confiance et l'adhésion du grand public, la communication liée au risque doit également être améliorée.

La **communication des risques** étudie, via une approche scientifique, la perception des risques et donne des clés pour comprendre les relations de confiance entre le public et les décideurs. Ce domaine d'étude peut ouvrir des perspectives pour aider les autorités et les laboratoires à améliorer l'efficacité de leur communication auprès du public et à restaurer la confiance. Il est pourtant encore peu utilisé dans les politiques de communication. En 2009, cinq principes pour la communication publique des risques, ont été élaborés (194) :

1. **Récupération des preuves** : Il est nécessaire de démontrer l'identification et la compréhension du risque comme base crédible pour les décisions.
2. **Reconnaissance de la perception du public** : Celle-ci doit s'appuyer sur des études concrètes pour comprendre le point de vue du public, ainsi qu'un engagement constant à évaluer la confiance.
3. **Analyse des options** : La qualité de la communication des risques repose sur une information et discussion ouverte sur toutes les options possibles comprenant les impacts, coûts et bénéfices attendus pour chaque action ou inaction.
4. **Autorité compétente** : L'acteur communicant sur un risque doit définir au préalable son implication et ses responsabilités dans ce risque, sans outrepasser ses compétences. Il convient de laisser de la place aux autres parties prenantes ainsi qu'aux autres acteurs indépendants.
5. **Interaction avec le public** : Une communication efficace nécessite d'interagir avec le public adapté, via un mode de communication adapté, en utilisant une approche basée sur les faits, évitant ainsi de déclencher des émotions.

Ces principes peuvent ainsi être déclinés par les autorités et les laboratoires, pour toutes les affaires énoncées précédemment, afin de communiquer de manière plus efficace. Une meilleure formation des employés des autorités sanitaire et des industries de santé à la communication des risques semble nécessaire afin d'utiliser ces outils, en particulier dans le contexte actuel de défiance, visible dans les médias et sur les réseaux sociaux.

La compréhension de la perception des risques par les patients est un élément souvent peu pris en compte lors de l'élaboration des communications par l'industrie pharmaceutique. L'industrie et le grand public perçoivent les risques différemment, c'est pourquoi une communication basée sur les seuls risques identifiés par les laboratoires et/ou les autorités n'est pas suffisante. Le niveau de confiance du public dans l'industrie pharmaceutique devrait aussi être intégré dans les stratégies de communication, ainsi que dans la mesure de leur impact par les industriels. (195)

#### *IV.b.2 Vers plus de transparence*

Une meilleure communication auprès des patients passe globalement par une amélioration de la transparence. Un besoin de plus de communication de la part du grand public est identifié, notamment via un sondage réalisé en 2012 et 2015. (188) Les opinions sur la réception d'informations liées aux médicaments et ses modalités y ont été étudiées. En France, 78 % des personnes pensent que le fait de recevoir plus d'informations sur la sécurité d'un médicament augmenterait leur confiance en celui-ci.

De façon plus précise, 58 % des Français pensent qu'informer le grand public d'un potentiel problème sur un médicament, avant que celui-ci ne soit analysé scientifiquement, est une bonne idée, 25% pensent que c'est une mauvaise idée et 17% ne savent pas. Et dans la majorité des cas, la population préfère être informée dès qu'il y a un signe d'un potentiel problème plutôt que lorsque le problème a été investigué, montrant ainsi une volonté de transparence (voir figure 24).

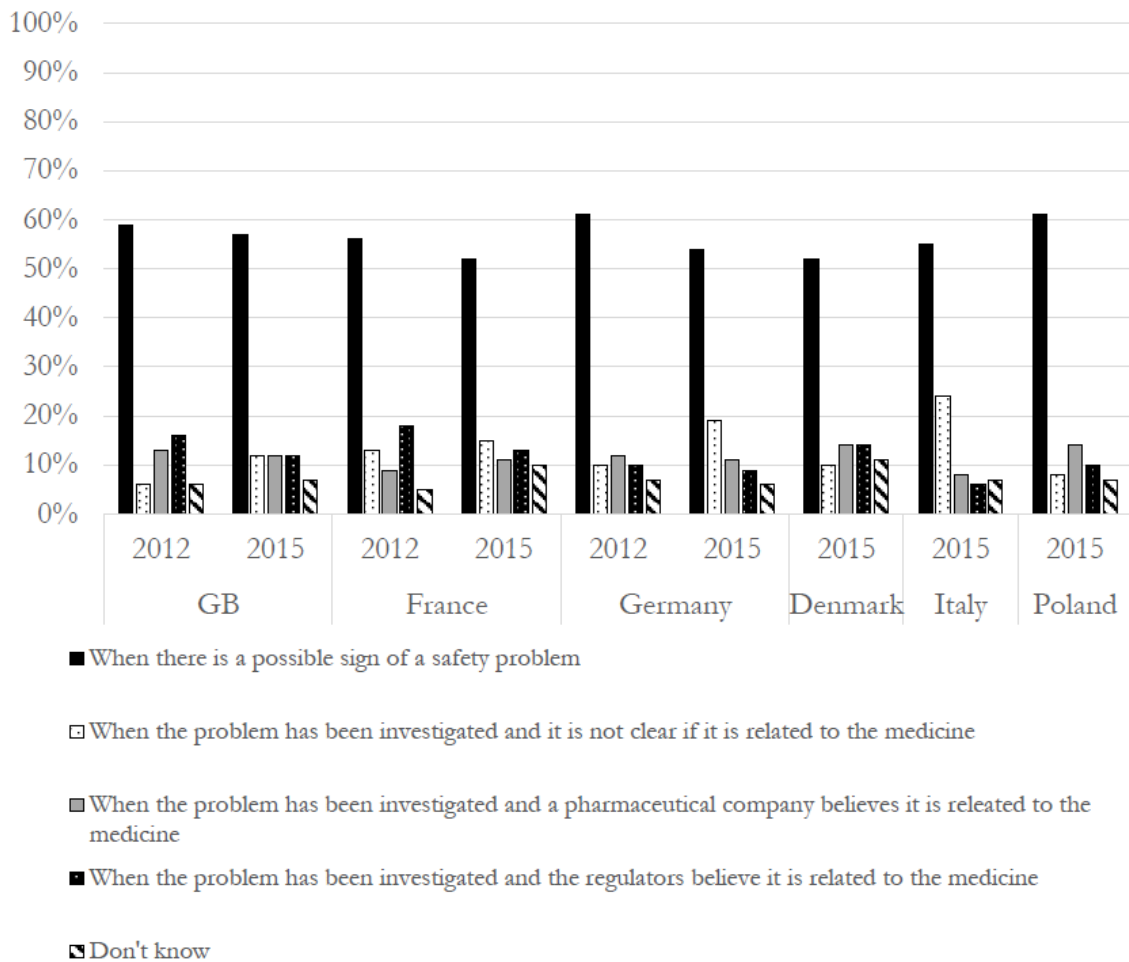


Figure 23: Opinion sur le moment où l'information sur un potentiel problème de sécurité devrait être donnée au public. (188)

L'agence européenne du médicament (EMA) a bien pris en compte les besoins du grand public d'avoir plus d'accès à l'information et plus de transparence sur les activités et processus de prises de décision des autorités. Elle a ainsi commencé à mener en 2009, une **politique de transparence** axée sur 3 objectifs principaux : rendre plus transparentes les activités quotidiennes de l'agence, renforcer ses interactions avec les parties prenantes, surtout les patients et professionnels de santé, et promouvoir une approche harmonisée de la transparence pour tous le réseau d'agences du médicament en Europe. (196)

De nombreux documents permettant de comprendre les décisions sont maintenant publiés sur le site internet de l'EMA tels que les ordres du jour et compte-rendu des comités scientifiques, les résumés d'avis et rapports d'évaluation actualisés tout au long du cycle de vie des AMM centralisées. Pour compléter ces données et à la suite de la demande de nombreux acteurs, les données cliniques soumises par les laboratoires sont publiées depuis octobre 2016 sur une nouvelle base de données dédiée. Les déclarations de liens d'intérêt du personnel et surtout des experts scientifiques, des membres des comités scientifiques et du conseil d'administration sont aussi publiés. (197)

Au niveau national, à la suite de l'affaire du Levothyrox, ayant mis en exergue une problématique de communication auprès des patients, une mission relative à « l'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament » a été créée en décembre 2017 à la demande de la ministre de la santé Agnès Buzyn. Le rapport publié le 1er juin 2018 dresse un certain nombre de propositions. Tout d'abord elle propose la centralisation de toutes les informations publiques sur une plateforme unique, à la fois pour les patients et les professionnels de santé, en précisant qu'un effort de pédagogie sur la balance bénéfices/risques de médicament est nécessaire. De plus, une augmentation de la transparence est exigée pour restaurer la confiance, notamment sur les procédures réglementaires pré et post-AMM (avec des communications à chaque étape), et sur les liens d'intérêts. La base Transparence Santé est par exemple trop méconnue, et pourrait intégrer d'autres acteurs de l'information tels que des « patients experts ». Enfin, même s'il est très compliqué de prévoir une crise sanitaire, il est possible d'avoir une organisation et des outils déjà prêts en prévision de leur survenue. Cela permettrait de mieux gérer la communication de début de crise, en particulier dans un environnement de circulation très rapide de l'information. La mission considère également que la responsabilité de communiquer sur le médicament incombe à l'ANSM. (198)

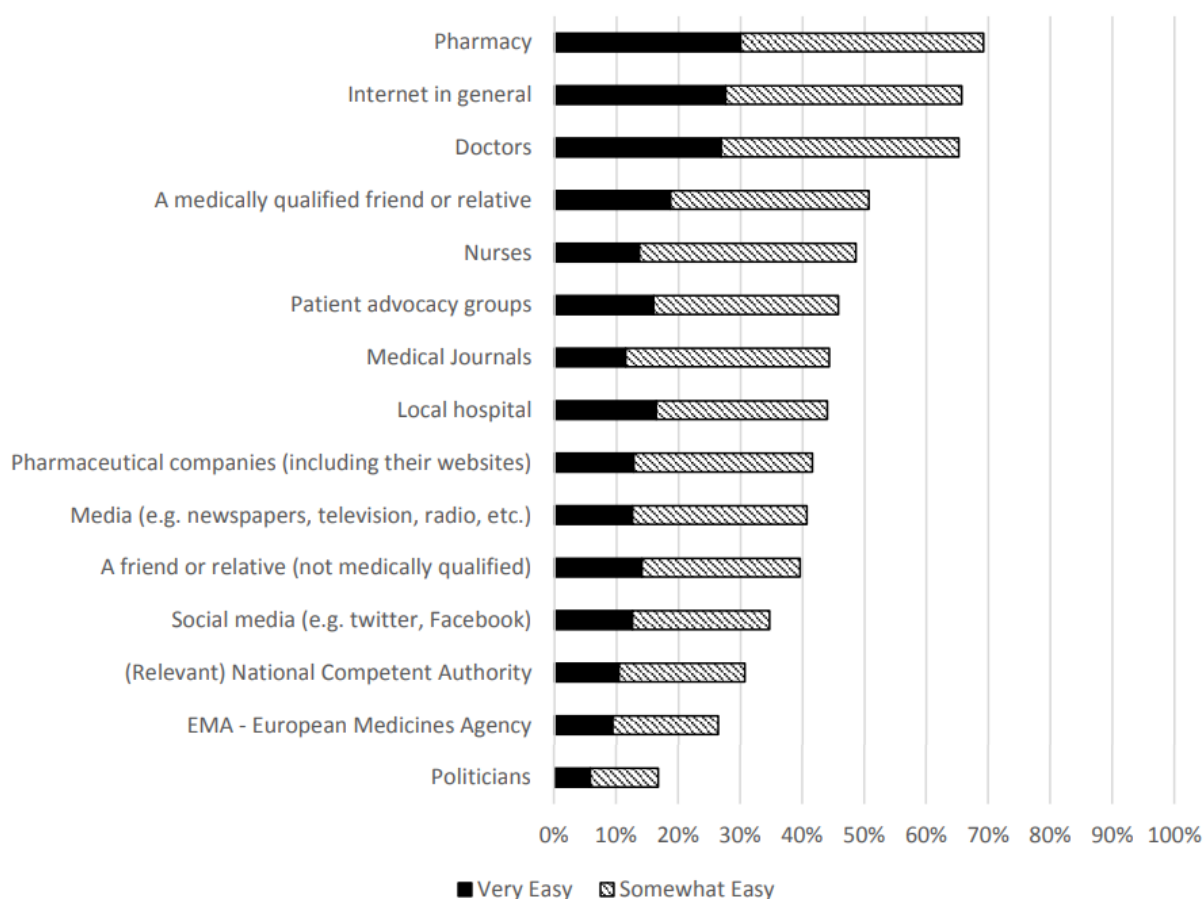
L'ANSM intègre une direction de la communication et de l'information rattachée à la direction générale. Cette direction, ayant une activité transverse, a justement la charge de définir et piloter la stratégie de communication, et intervient dans la politique de gestion des risques, d'ouverture aux parties prenantes. De plus, le premier axe stratégique défini par le contrat d'objectifs et de performance pour 2019-2023 entre le ministère de la Santé et l'ANSM consiste à « développer l'ouverture de l'agence aux parties prenantes et renforcer la transparence sur ses travaux ». Parmi les actions mises en place, le site internet de l'ANSM a été complètement mis à jour en mars 2021 et un service d'accueil des usagers a été créé pour centraliser la gestion de toutes les demandes, notamment des patients et professionnels de santé. (199) Tout comme à l'EMA, les agents et experts sont tenus de déclarer tous les liens d'intérêt potentiels, les déclarations sont accessibles sur le site DPI Santé.

Cependant, pour les médicaments approuvés en procédure nationale, il est regrettable que l'ANSM ne diffuse pas les mêmes informations que ne le fait l'EMA. Seuls sont disponibles les RCP et notices sur la base de données publique des médicaments et le répertoire des spécialités pharmaceutiques. Les rapports d'évaluation et les résumés d'avis, autant pour les nouvelles AMM que pour des modifications, ne sont par exemple pas publiés.

Du côté des industriels, ces derniers n'ont pas le droit de communiquer directement au public autrement que par les informations de la notice. La responsabilité des industriels dans la transparence auprès des patients et des professionnels de santé réside donc beaucoup dans leur communication et leur coopération avec les autorités de santé. C'est par exemple le cas avec la base publique Transparence Santé, ouverte en 2014 sur laquelle toutes les entreprises sont tenues de fournir et mettre à jours les informations relatives aux avantages et aux conventions accordés aux/avec les professionnels de santé, avec les montants correspondants. Les

laboratoires pharmaceutiques, via le Leem essayent également de communiquer de façon plus transparente et pédagogique sur les médicaments et leurs activités avec par exemple 100 infographies disponibles sur le site du Leem pour répondre à 100 questions sur le médicament et ses entreprises. De plus, fin 2021, le Leem a créé un plan d'engagement sociétal des entreprises du médicament (PACTES) sur 6 axes : Patients, Approvisionnements, Collectif, Transparence, Environnement et Stratégie. L'objectif du premier axe (patients) est de « renforcer la prise en compte des attentes des patients » et celui du dernier (transparence) est de « renforcer la transparence des liens et des financements ». Le rapport 2022 de ces activités fait état de progression en cours sur ces deux éléments. De manière générale, il convient de plus prendre en compte les attentes des patients dans les réflexions et les prises de décisions, par exemple en consultant directement les patients et les professionnels de santé sur l'amélioration des parcours de soins. (200)

Selon un sondage réalisé en 2016 auprès de 1010 patients atteints de maladies chroniques répartis dans 4 pays d'Europe, dont la France, **l'obtention d'information via les laboratoires pharmaceutiques, les autorités nationales et l'EMA reste beaucoup moins facile qu'en pharmacie ou sur internet.** (201) La figure 25 montre que les politiques de transparence doivent être adaptées et poursuivies pour atteindre les patients.



**Figure 24: Facilité d'accès à l'information sur les médicaments selon les sources.** Pourcentage de patients ayant répondu "très facile" et "assez facile" à la question : Dans quelle mesure est-il facile pour vous d'obtenir des informations sur les médicaments auprès de chacune des sources suivantes ? (201)



Bien que le public souhaite être plus informé, une majorité du public ne connaît pas ou que très peu les autorités de santé. Il est donc peu probable qu'ils cherchent des documents mis à leur disposition sur les sites internet des autorités. Qui plus est, la recherche d'information sur ces sites internet nécessite une compréhension globale du système réglementaire qu'une grande partie du public n'a pas. (201)

Le risque d'accéder à des documents complexes et décontextualisés, car rédigés de façon scientifique lors d'échanges entre autorité et industrie, est de paradoxalement diminuer la confiance des patients. Actuellement, les données publiées sont plus accessibles aux experts scientifiques ayant besoin d'information beaucoup plus détaillées que le grand public. Il semblerait donc nécessaire de vulgariser et d'informer en premier lieu le public sur les processus d'évaluation bénéfiques/risques des médicaments. Le public devrait aussi être informé sur les différents enjeux industriels du développement de nouveaux médicaments, leur suivi, et les échanges entre les pouvoirs publics, l'industrie et la recherche publique. Une compréhension du système de santé aiderait la population à comprendre les informations disponibles sur chaque médicament et limiterait la défiance. (202) Une communication transparente devrait porter en priorité sur les points de défiance identifiés au sein du grand public.

Aussi les stratégies de transparence souvent utilisées reposent sur un modèle de communication unidirectionnel ne prenant pas en compte la nature très changeante de l'information et la multiplicité de publics très différents. Un comité consultatif indépendant sur la communication des risques et de la transparence pourrait par exemple être envisagé en Europe, comme c'est le cas pour l'autorité sanitaire américaine FDA.

#### *IV.b.3 Rétablir la place du patient dans ses soins*

Historiquement, on retrouve l'image d'un patient passif avec une relation soignant-soigné descendante. Dans cette relation asymétrique, on distingue le soignant, et tous les acteurs du système de soin qui ont le savoir, du patient qui ne sait pas et se laisse prendre en charge. Ce modèle a commencé à être critiqué dans les années 60. (203)

C'est notamment à l'occasion d'affaires sanitaires liées à des effets indésirables que beaucoup d'**associations de patients** se sont créées, lors de l'affaire du sang contaminé, de la maladie de Creutzfeld-Jakob, ou plus récemment de l'affaire de la Dépakine®. Ces groupements ont été constitués pour mieux faire entendre les patients auprès des professionnels de santé, des autorités sanitaires, des laboratoires et de la justice. C'est lors de la pandémie de VIH que les patients, via les associations, se sont impliqués pour avoir un impact sur les pratiques médicales et les décisions. Les associations de patients deviennent alors un acteur collectif majeur de santé publique, mettant en avant des problématiques du système de santé et participant aux discussions et décisions. La loi Kouchner n° 2002-303 du 04 mars 2002 sur les droits des malades et la qualité du système de soins, renforce et confirme la nouvelle place des patients dans la « démocratie sanitaire ». Elle renforce la place du patient, leur droit à

l'information et au consentement, et la place des représentants des usagers via des agréments dans les instances hospitalières ou de santé publique. (204) L'influence des patients dans notre système de santé est encore en évolution mais reste aujourd'hui insuffisante, elle doit continuer de se développer.

Les patients, en particulier ceux souffrant de pathologies chroniques, ont une expertise propre du fait de leur expérience de la maladie et de sa prise en charge. Ainsi, la **relation soignant-soigné** doit passer de plus en plus d'une simple information à une collaboration active. (203) Pour accompagner ce changement de paradigme du système de soins et replacer le patient au cœur de son parcours de soin, les industriels et les autorités ont un rôle à jouer. Tout d'abord, l'industrie pharmaceutique dispose notamment des ressources pour, en partenariat avec les associations de patients, éduquer le patient sur sa pathologie et son fonctionnement. Ensuite, les industriels et les autorités doivent travailler conjointement pour fournir une communication transparente sur les mécanismes permettant la mise sur le marché des médicaments, puis sur les bénéfices/risques de chaque traitement. Enfin, tout au long des parcours de soins, les attentes et retours d'expérience des professionnels de santé et des patients doivent être mieux entendus, notamment via les associations de patients.

## Conclusion

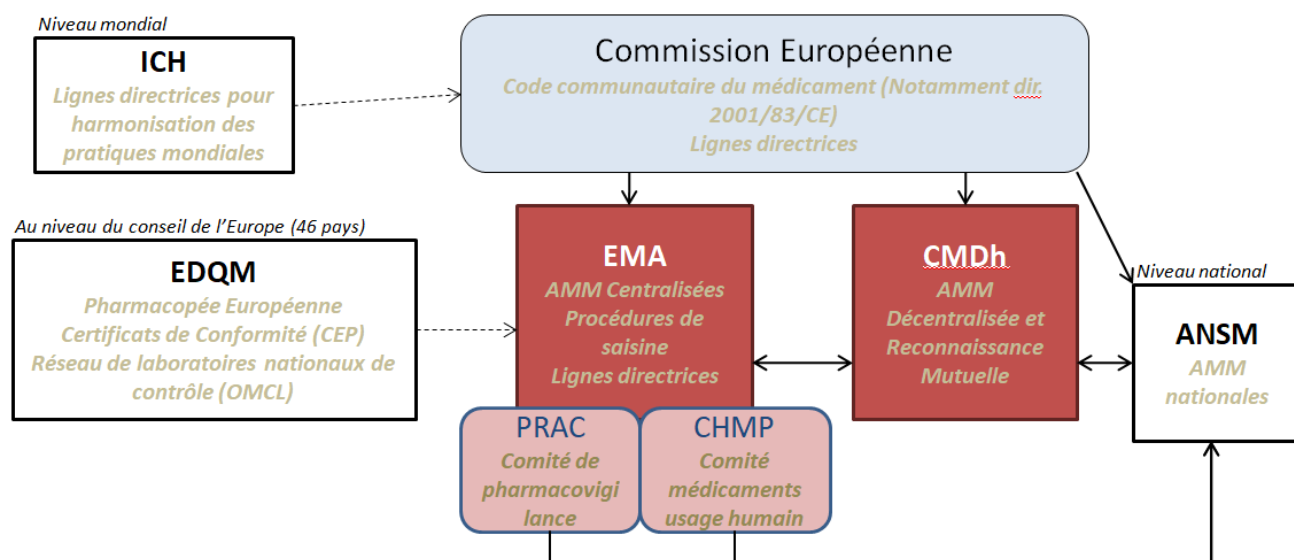
La revue de l'historique de la réglementation et l'analyse des affaires de la Dépakine® et des nitrosamines montrent une évolution continuelle de la réglementation pharmaceutique, toujours dans l'objectif d'éviter une nouvelle affaire du même type à l'avenir. Ce modèle est observé partout dans le monde avec certaines crises mondiales et d'autres aux répercussions très locales. Chaque modèle national est cependant spécifique puisque le fruit d'une histoire particulière, souvent en lien avec des contextes politiques et médiatiques particuliers. En France, les affaires post-Mediator ont généralement fait l'objet d'une diffusion médiatique rapide et de réponses des régulateurs strictes. Bien que justifiées, certaines décisions, telles que la mise en place du pictogramme grossesse ou les retraits de lots massifs de sartans, ont été critiquées car elles ont engendré d'autres difficultés pour les patients confrontés à des pictogrammes anxiogènes, et pour les professionnels de santé avec des ruptures d'approvisionnement d'envergure. Ce travail met en lumière la nécessité de communiquer auprès des patients et les professionnels de santé, notamment pour justifier les décisions prises en temps de crise sanitaire.

Les scandales sanitaires passés ont marqué la mémoire de la population et créé une défiance envers certains acteurs du système de santé. Ce travail montre que la crise de confiance, souvent abordée dans les médias, concerne les laboratoires pharmaceutiques et les autorités sanitaires. A contrario, les Français gardent confiance dans les médicaments et dans les médecins et pharmaciens. Cette confiance est indispensable et doit être maintenue, en particulier lors des crises sanitaires.

Le grand public ressent une incompréhension, voire un sentiment d'opacité, des processus de décisions liées aux médicaments. Dans un contexte d'accès multiple et instantané à l'information et d'une forte circulation d'informations inexactes, notamment via internet et les réseaux sociaux, une coopération entre autorités sanitaires et industriels pour fournir une information fiable et accessible est indispensable. Les patients, autrefois écartés des décisions sanitaires les concernant, et les professionnels de santé, ayant une expérience pratique clinique des médicaments, ont toute leur place dans les processus de décisions et de communications. C'est en étant impliqué et considéré par tout le système de santé comme acteur de sa santé que le patient adhère mieux à ses traitements et y participe activement. L'objectif final reste toujours d'améliorer la santé des patients, et d'éviter des erreurs médicales et nouveaux scandales sanitaires.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Schéma des principaux acteurs de la réglementation du médicament en Europe :



### Annexe 2 : Limites provisoires pour les impuretés NDMA et NDEA, mises en places en 2019 (158)

Substance active (dose quotidienne maximale)	NDMA		NDEA	
	Quantité maximale journalière (ng)	Limite (ppm)	Quantité maximale journalière (ng)	Limite (ppm)
Candesartan (32 mg)	96,0	3,000	26,5	0,820
Irbésartan (300 mg)	96,0	0,320	26,5	0,088
Losartan (150 mg)	96,0	0,640	26,5	0,177
Olmésartan (40 mg)	96,0	2,400	26,5	0,663
Valsartan (320 mg)	96,0	0,300	26,5	0,082

**Annexe 3** : Taux limites de présence de nitrosamines définis par l'EMA (167)

<b>N-Nitrosamine</b>	<b>ng/jour***</b>
NDMA*	96.0
NDEA*	26.5
EIPNA**	26.5
DIPNA**	26.5
NMBA**	96.0
MeNP**	26.5
NDBA**	26.5
NMPA*	34.3

\* Limite calculée sur la base de la moyenne harmonique TD50 dérivée de la base de données de potentiel cancérigène (CPDB)

\*\* Limite dérivée en utilisant l'approche de relation structure-activité.

\*\*\* La conversion en une limite de spécification en ppm pour un médicament particulier est calculée en divisant la limite supérieure respective (ng) par la dose quotidienne maximale (mg) d'un produit donné, telle qu'indiquée dans le RCP.

## Bibliographie

1. **Ministère des solidarités et de la santé.** Rapport bénéfice/risque. [En ligne] 9 01 2016. [Citation : 15 03 2021.] Disponible sur <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/rapport-benefice-risque>.
2. **Commission Européenne.** *Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.* 2001. Disponible sur <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=FR>.
3. **Woronoff-Lemgi, Blémont Patrice.** *Mémento de Droit pharmaceutique à l'usage des pharmaciens-Chapitre 1.* s.l. : Ellipse, 2010. Disponible sur [https://www.editions-ellipses.fr/PDF/9782729854157\\_extrait.pdf](https://www.editions-ellipses.fr/PDF/9782729854157_extrait.pdf).
4. **Sophie Chauveau.** *Revue d'histoire moderne et contemporaine 2004-2 - Genèse de la « sécurité sanitaire »: les produits pharmaceutiques en France aux XIXe et XXe siècles.* s.l. : Belin, 2004. Disponible sur <https://www.cairn.info/revue-d-histoire-moderne-et-contemporaine-2004-2-page-88.htm?contenu=article>.
5. **Georges Dillemann.** Les remèdes secrets et la réglementation de la pharmacopée. *Revue d'Histoire de la Pharmacie.* 1976, pp. P 37-48. Disponible sur [https://www.persee.fr/doc/pharm\\_0035-2349\\_1976\\_num\\_64\\_228\\_7508](https://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_1976_num_64_228_7508).
6. **Olivier Naves, Michel Deysson, Jacques Buxeraud.** Conditions administratives pour la commercialisation des spécialités pharmaceutiques en France. *Actualités Pharmaceutiques.* 2016, Vol. 55, 553, pp. p 20-21. Disponible sur <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370015005017>.
7. **République française.** *Ordonnance n°59-250 du 4 février 1959 relative à la réforme du régime de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du Code de la Santé Publique.* 1959. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000687692>.
8. **Boris Hauray, Philippe Urfalino.** Expertise scientifique et intérêts nationaux - L'évaluation européenne des médicaments 1965-2000. *Annales. Histoire, Sciences Sociales.* 2007, pp. p 273-298. Disponible sur <https://www.cairn.info/revue-Annales-2007-2-page-273.htm>.
9. **Commission Européenne.** *Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques.* 1965. Disponible sur <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31965L0065&from=fr>.
10. **République Française.** *Ordonnance n°67-827 du 23 septembre 1967 Adaptation de certaines dispositions du Code de la Santé Publique.* 1967. Disponible sur [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000699941?init=true&page=1&query=1%E2%80%99ordonnance+n%C2%B0+67-827+du+23+septembre+1967&searchField=ALL&tab\\_selection=all](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000699941?init=true&page=1&query=1%E2%80%99ordonnance+n%C2%B0+67-827+du+23+septembre+1967&searchField=ALL&tab_selection=all).
11. **Hauray, Boris.** *L'évaluation des médicaments, un enjeu politique.* [interv.] Hélène Michel. s.l. : Éditions du Croquant, 2011. pp. p 31-36. Disponible sur <https://www.cairn.info/revue-savoir-agir-2011-2-page-31.htm>.
12. **Martine PEREZ.** Le circuit flou de l'hormone contaminée. *Figaro.* 10 Janvier 1997, 16299.
13. *Hormone de croissance, le procès d'un scandale.* **Gilles Gaetner.** s.l. : L'express, 2008. Disponible sur : [[https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/hormone-de-croissance-le-proces-d-un-scandale\\_473571.html](https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/hormone-de-croissance-le-proces-d-un-scandale_473571.html)].
14. *Maladie de Creutzfeldt-Jakob.* *Santé Publique France.* [En ligne][Citation : 15 Avril 2021.] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/maladie-de-creutzfeldt-jakob/la-maladie/#tabs>.

15. **Sophie Chauveau.** La demande de sécurité : l'épreuve des crises sanitaires depuis les années 1980. *L'Atelier du Centre de recherches historiques*. 2008. Disponible sur: <http://journals.openedition.org/acrh/993>.
16. **Cellule nationale de référence des maladies de Creutzfeld-Jakob.** *Epidémiologie- Les données. Pitié-Salpêtrière APHP*. [En ligne] [Citation : 16 avril 2021.] <http://pitie-salpetriere.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/58/files/2017/11/donnees.pdf>.
17. **République Française.** *Cour de Cassation, Chambre criminelle, du 7 juillet 2005, 05-81.119.* 05-81.119. Bulletin criminel : Cour de Cassation, Chambre criminelle, 2005.
18. **HAS.** *Protocole National de diagnostic et de soin (PNDS) Hémothrombose.* 2019. Disponible sur [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds\\_hemophilie\\_argumentaire\\_10.10.19.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf).
19. **Inserm.** CNTS, devenu EFS et INTS. *Histoire de l'Inserm*. [En ligne] [Citation : 23 03 2021.]
20. **Institut Pasteur.** SIDA/VIH. *Centre médical Institut Pasteur*. [En ligne] [Citation : 12 04 2021.] <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sida-vih>.
21. **Jean Baudouin, Virginie Gallerand, Jérôme Toussaint.** L'affaire du sang contaminé. *Revue Juridique de l'Ouest*. 1996, N° spécial La santé, pp. p 211-235. Disponible sur : [https://www.persee.fr/doc/juro\\_0990-1027\\_1996\\_hos\\_9\\_1\\_2280](https://www.persee.fr/doc/juro_0990-1027_1996_hos_9_1_2280).
22. **Ina.** 1991-2003 : l'affaire du sang contaminé. *Ina*. [En ligne] 07 02 2009. [Citation : 03 05 2021.] <https://www.ina.fr/layout/set/html/contenus-editoriaux/articles-editoriaux/1991-2003-l-affaire-du-sang-contamine>.
23. **République Française.** *Article L567 du Code de Santé Publique- Version en vigueur au 5 janvier 1993*. 1993. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006693577/1993-01-05>.
24. **SENAT, Nicole BRICK.** *Les agences en matière de sécurité sanitaire : de la réactivité à la stratégie*. Senat. 2007. Rapport d'information n° 355. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r06-355/r06-355.html>.
25. **République Française.** *LOI no 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*. 1998.
26. **ANSM.** Résumé des Caractéristiques du Produit. *Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques*. [En ligne] 05 Août 2004. [Citation : 03 08 2021.]
27. **Singh, Debashis.** Merck withdraws arthritis drug worldwide. *the BMJ*. 2004, 329.
28. **C. Bombardier et al.** Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 23 Novembre 2000.
29. **FDA.** Vioxx (rofecoxib) Questions and Answers. *US Food & Drug Administration*. [En ligne] 30 Septembre 2004. [Citation : 08 Aout 2021.] <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/vioxx-rofecoxib-questions-and-answers>.
30. **Robert S. Bresalier et al.** Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *The New ENgland Journal of Medicine*. 17 Mars 2005.
31. **EMA.** Opinion following an Article 31 referral for all medicinal products containing Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib, Parecoxib and Valdecoxib INN: celecoxib: Background information. *EMA*. [En ligne] 28 Novembre 2005. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/opinion-following-article-31-referral-all-medicinal-products-containing-celecoxib-etoricoxib\\_fr-1.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/opinion-following-article-31-referral-all-medicinal-products-containing-celecoxib-etoricoxib_fr-1.pdf). EMEA/CHMP/383021/2005.
32. **Einbinde, Fred.** MASS TORTS: DISPUTE RESOLUTION IN FRANCE AND THE UNITED STATES - THE VIOXX AND MEDIATOR CASES COMPARED. *Washington International Law Journal*. 2020, Vol. 29, 3.

33. **Scheen, André J.** Médicaments anti-obésité : leçons des échecs pour l'avenir. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2021, ISSN 1957-2557.
34. **IGAS.** *Rapport définitif: Enquête sur le MEDIATOR*. 2011. RM2011-001P.
35. **SENAT.** *RAPPORT D'INFORMATION : Mission commune d'information sur : « Mediator : évaluation et contrôle des médicaments*. 2011. N°675.
36. *Mediator\* : histoire d'un médicament et d'une affaire (chronologie)*. **BAGOUET, Virginie**. 18 septembre 2019, APM News. [VIB5PXD7CO].
37. *Scandale du Mediator : les laboratoires Servier condamnés pour « tromperie aggravée » et « homicides involontaires »*. **Le Monde avec AFP**. 29 mars 2021. Disponible en ligne sur: [https://www.lemonde.fr/societe/article/2021/03/29/scandale-du-mediator-les-laboratoires-servier-condamnes-a-2-7-millions-d-euros-d-amende\\_6074840\\_3224.html](https://www.lemonde.fr/societe/article/2021/03/29/scandale-du-mediator-les-laboratoires-servier-condamnes-a-2-7-millions-d-euros-d-amende_6074840_3224.html).
38. **Damien, Mascret.** Xavier Bertrand 2011 : électrochoc dans le monde du médicament. *Les Tribunes de la santé*. 2014, Vol. I, 42, pp. p. 47-55. Disponible en ligne sur: <https://www.cairn.info/revue-les-tribunes-de-la-sante1-2014-1-page-47.htm>.
39. **République Française.** Loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. *Vie Publique*. [En ligne] 31 décembre 2011. [Citation : 10 octobre 2021.] <https://www.vie-publique.fr/loi/20624-securite-sanitaire-sante-medicament-agence-nationale-de-securite-du>.
40. *Déclaration de M. Xavier Bertrand, ministre du travail, de l'emploi et de la santé, sur la refondation du système de sécurité sanitaire des produits de santé, au Sénat le 26 octobre 2011*. **Bertrand, Xavier**. 2011. Disponible en ligne sur: <https://www.vie-publique.fr/discours/183558-declaration-de-m-xavier-bertrand-ministre-du-travail-de-lemploi-et-d>.
41. **Vidal.** Hypothyroïdie. *Vidal*. [En ligne] 02 avril 2021. [Citation : 15 novembre 2021.] <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hypothyroïdie.html>.
42. **HAS.** *Rapport d'élaboration : Pertinence des soins - Hypothyroïdie*. 2019.
43. **Saladini, Olivier, Motyka, Sabine et Luauté, Jean-Pierre.** Crise du Levothyrox® : également un Phénomène Psychogénique Collectif ? *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2018, Vol. Volume 176, Issue 9, pp. Pages 906-909.
44. **D., Y.-M.** Comprendre l'affaire Levothyrox®. *Option/Bio*. 2017, Vol. Volume 28, Issues 571–572, p. 10.
45. **Merck.** Lettre aux professionnels de santé. *LEVOTHYROX® (levothyroxine) comprimés sécables nouvelle formule : suivi des patients à risque pendant la période de transition*. 27 Février 2017. Disponible en ligne : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/19/26c6fe987bcf7c9d6b211ec3fbcec9cb.pdf>.
46. **ANSM.** Point d'actualité sur le Levothyrox et les autres médicaments à base de lévothyroxine : Les nouveaux résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance confirment les premiers résultats publiés le 10 octobre 2017 - Communiqué. *ANSM*. [En ligne] 30 janvier 2018. [Citation : 16 novembre 2021.] <https://ansm.sante.fr/actualites/point-dactualite-sur-le-levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-les-nouveaux-resultats-de-lenquete-nationale-de-pharmacovigilance-confirment-les-premiers-resultats-publies-le-10-octobre-2017-communique>.
47. **Ministère des solidarités et de la santé.** *Communiqué de presse*. 15 septembre 2017. Agnès Buzyn annonce la diversification de l'offre de médicaments pour les patients atteints de troubles thyroïdiens.
48. **ANSM.** *Analyse de la qualité pharmaceutique des spécialités Levothyrox nouvelle formule et ancienne formule (Euthyrox) par les laboratoires de l'ANSM*. 04 octobre 2018. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/analyse-de-la-qualite-pharmaceutique-des-specialites-levothyrox-nouvelle-formule-et-ancienne-formule-euthyrox-par-les-laboratoires-de-lansm-mise-a-jour-de-la-note-de-synthese-de-juillet-2018>.



49. **Sauer, Fernand.** Les grandes étapes de l'Europe du médicament. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 2014, 381, pp. p 61-74.
50. **Trouvin, Jean-Hugues.** L'évolution de l'expertise sur le médicament. *Les Tribunes de la santé*. 2010, n°27.
51. **ICH.** About ICH : History. *ICH.org*. [En ligne] [Citation : 28 novembre 2021.] <https://www.ich.org/page/history>.
52. **Commission Européenne.** *Règlement (CEE) n° 2309/93 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*. 1993.
53. **EMA.** Committee for Medicinal Product for Human Use : Rules of Procedure. *ema.europa.eu*. [En ligne] 11 Octobre 2021.
54. **HMA.** HISTORY AND MILESTONES. *hma.eu*. [En ligne] 2018. [Citation : 17 mars 2022.] <https://www.hma.eu/about-hma/history-and-milestones.html>.
55. **Commission Européenne.** Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Eur-lex*. [En ligne] 2001. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:02001L0083-20190726#tocId5.02001L0083-20190726>.
56. —. EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use. *European Commission Website*. [En ligne] [Citation : 10 décembre 2021.] [https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2\\_en](https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en).
57. **ANSM.** Diane 35 et ses génériques. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 01 09 2020. [Citation : 10 05 2022.] <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/diane-35-et-ses-generiques>.
58. **EMA.** Les bénéfices de Diane 35 et de ses génériques sont supérieurs aux risques dans certains groupes de patientes. *ema.europa.eu*. [En ligne] 25 juillet 2013. [Citation : 10 05 2022.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/cyproterone/ethinylestradiol-containing-medicines-article-107i-procedure-benefits-diane-35-its-generics-outweigh\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/cyproterone/ethinylestradiol-containing-medicines-article-107i-procedure-benefits-diane-35-its-generics-outweigh_fr.pdf). EMA/318380/2013.
59. —. Ifosfamide solutions. *ema.europa.eu*. [En ligne] 19 07 2021. [Citation : 10 05 2022.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ifosfamide-solutions>. EMA/219444/2021.
60. —. Vaccins contre le VPH: L'EMA confirme que les faits ne soutiennent pas l'hypothèse selon laquelle ces vaccins causent le SDRC ou le STOP. *ema.europa.eu*. [En ligne] 12 janvier 2016. [Citation : 10 mai 2022.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/hpv-vaccines-article-20-procedure-ema-confirms-evidence-does-not-support-they-cause-crps-pots\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/hpv-vaccines-article-20-procedure-ema-confirms-evidence-does-not-support-they-cause-crps-pots_fr.pdf). EMA/788882/2015.
61. **Commission Européenne.** *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*. 10 12 2010.
62. **ANSM.** Avis aux titulaires d'AMM : Modalités de soumission et de présentation des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR). *ansm.sante.fr*. [En ligne] 12 2017. [Citation : 10 05 2022.] <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque-marr>.
63. **Löscher, W.** The discovery of valproate. *Milestones in Drug Therapy*. 1999.
64. PubChem Compound Summary for CID 3121, Valproic acid. *National Center for Biotechnology Information*. [En ligne] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valproic-acid>.
65. **Collège National de Pharmacologie Médicale.** ANTI-ÉPILEPTIQUES : LES POINTS ESSENTIELS. *Pharmacomedicale.org*. [En ligne] 14 mai 2019. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels>.
66. **ANSM.** RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT - DEPAKOTE 250 mg, comprimé gastro-résistant. *Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques*. [En ligne] 16 12 2021.

<http://agence->

[prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66508736&typedoc=R&ref=R0381742.htm](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66508736&typedoc=R&ref=R0381742.htm).

67. **Centre de Référence sur les Agents Tératogènes.** Médicaments et grossesse: Les grandes lignes du raisonnement. *CRAT*. [En ligne] 15 10 2019. [Citation : 14 03 2022.]

[http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=24](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24).

68. **ANSM.** Informations pour les professionnels de santé. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 22 09 2020.

[Citation : 26 05 2022.] <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/informations-pour-les-professionnels-de-sante>.

69. **Meadow, S.R.** ANTICONVULSANT DRUGS AND CONGENITAL ABNORMALITIES. *The Lancet*. 1968, Vol. 292, 7581, p. 1296.

70. **B.D. Speidel, S.R. Meadow.** MATERNAL EPILEPSY AND ABNORMALITIES OF THE FETUS AND NEWBORN. *The Lancet*. 1972, Vol. 300, 7782, pp. 839-843.

71. Epilepsy and pregnancy. *British medical journal*. 1980, Vol. 281, 6248, pp. 1087-8.

72. **Elisabeth Robert, Pierre Guibaud.** MATERNAL VALPROIC ACID AND CONGENITAL NEURAL TUBE DEFECTS. *The Lancet*. 1982, Vol. 320, 8304, p. 937.

73. **CDC.** International Notes Valproic Acid and Spina Bifida: A Preliminary Report -- France. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 29 October 1982, Vol. 31, 42, pp. 565-566.

74. **IGAS.** *Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium*. 2016. 2015-094R.

75. **CDC.** Valproate: A New Cause of Birth Defects -- Report from Italy and Follow-Up from France. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 26 August 1983, Vol. 32, 33, pp. 438-9.

76. **D. Lindhout, D. Schmidt.** IN-UTERO EXPOSURE TO VALPROATE AND NEURAL TUBE DEFECTS. *The Lancet*. 1986, Vol. 327, 8494, pp. 1392-1393.

77. **Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group.** Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav*. 07 2009, Vol. 15, 3, pp. 339-43.

78. **Meador, K. J., Baker, G. A., Browning, N., Clayton-Smith, J., Combs-Cantrell, D. T., Cohen, M., Kalayjian, L. A., Kanner, A., Liporace, J. D., Pennell, P. B., Privitera, M., Loring, D. W., & NEAD Study Group.** Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *The New England journal of medicine*. 2009, Vol. 360, 16, pp. 1597-1605.

79. **Kimford J Meador, Gus A Baker, Nancy Browning, Morris J Cohen, Rebecca L Bromley, Jill Clayton-Smith, Laura A Kalayjian, Andres Kanner, Joyce D Liporace, Page B Pennell, Michael Privitera, David W Loring.** Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *The Lancet Neurology*. 2013, Vol. 12, 3, pp. 244-252.

80. **Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group.** Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*. 11 2013, Vol. 29, 2, pp. 308-15.

81. **Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW.** Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*. 10 2011, Vol. 22, 2, pp. 240-6.

82. **R. L. Bromley, G. Mawer, J. Clayton-Smith, G. A. Baker.** UTISM SPECTRUM DISORDERS FOLLOWING IN UTERO EXPOSURE TO ANTIEPILEPTIC DRUGS. *Neurology*. 12 2008, Vol. 71, 23, pp. 1923-1924.

83. **Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al.** Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013, Vol. 309, 16, pp. 1696-1703.

84. **Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C.** Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 09 2008, 81, pp. 1-13.
85. **Centre de Référence sur les Agents Tératogènes .** Etat des connaissances sur l'acide valproïque. *lecrat.fr.* [En ligne] 26 mars 2019. [Citation : 16 mai 2022.] [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=52](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=52).
86. **République Française.** *Décret no 94-19 du 5 janvier 1994 portant transposition de directives communautaires relatives à la pharmacie et au médicament .* 05 janvier 1994.
87. **Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D.** Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001, 70, pp. 15-21.
88. **Adab N, Tudur SC, Vinten J, Williamson P, Winterbottom J.** Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, CD004848.
89. **EMA.** Valproate. *ema.europa.fr.* [En ligne] 29 04 2011. [Citation : 07 06 2022.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate>. EMA/809287/2009 Rev..
90. **Commission Européenne.** Product information. *Public Health - Union Register of medicinal products.* [En ligne] 12 04 2011. [Citation : 07 06 2022.] <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h016742.htm>. EMEA/H/A-31/1163.
91. **EMA.** Valproate and related substances. *ema.europa.fr.* [En ligne] 21 11 2014. [Citation : 07 06 2022.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances>. EMEA/H/A-31/1387.
92. **ANSM.** Médicaments contenant du valproate et dérivés, de la testostérone, PSUR worksharing : retour sur la réunion de novembre 2014 du CMDh - Point d'information. *archiveansm.integra.fr.* [En ligne] 11 12 2014. [Citation : 07 06 2022.] <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Groupe-de-coordination-des-procedures-de-reconnaissance-mutuelle-et-decentralisees-CMDh/Medicaments-contenant-du-valproate-et-derives-de-la-testosterone-PSUR-work>.
93. —. Valproate et grossesse. *ansm.sante.fr.* [En ligne] 12 01 2021. [Citation : 07 06 2022.] <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/valproate-et-grossesse>.
94. **SANOFI-AVENTIS, BIOGARAN, AGUETTANT, TEVA, SANDOZ, ARROW, EG LABO, MYLAN.** Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse - Lettre aux professionnels. *archiveansm.integra.fr.* [En ligne] 15 06 2015. [Citation : 07 06 2022.] <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-valproate-et-derives-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-g>.
95. **ANSM.** Valproate et dérivés. *archiveansm.integra.fr.* [En ligne] 20 12 2019. [Citation : 07 06 2022.] [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/0).
96. **ANSM-CNAMTS.** Malformations congénitales chez les enfants exposés in utero au valproate et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires - Communiqué. *archiveansm.integra.fr.* [En ligne] 20 04 2017. [Citation : 07 06 2022.] <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Malformations-congenitales-chez-les-enfants-exposes-in-utero-au-valproate-et-aux-autres-traitements-de-l-epilepsie-et-des-troubles-bipolaires-Communique>.
97. **ANSM.** Valproate et dérivés : mise à disposition d'une carte patiente à remettre systématiquement à votre patiente ou à son représentant. *archiveansm.integra.fr.* [En ligne] 13 02 2017. [Citation : 07 06 2022.] <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derives-mise-a-disposition-d-une-carte-patiente-a-remettre-systematiquement-a-votre-patiente-ou-a-son-representant-Lettre-aux-professionnel>.

98. —. Valproate et dérivés : renforcement de l'information sur les risques - Point d'Information. *archiveansm.integra.fr*. [En ligne] 02 03 2017. [Citation : 11 06 2022.] <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Valproate-et-derives-renforcement-de-l-information-sur-les-risques-Point-d-Information>.
99. —. Le valproate est interdit pendant la grossesse et ne doit plus être prescrit aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer (sauf circonstances exceptionnelles) - Communiqué. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 12 06 2018. [Citation : 13 06 2022.] <https://ansm.sante.fr/actualites/le-valproate-est-interdit-pendant-la-grossesse-et-ne-doit-plus-etre-prescrit-aux-filles-adolescentes-et-femmes-en-age-de-procreer-sauf-circonstances-exceptionnelles-communique>.
100. **EMA**. Valproate and related substances. *ema.europa.eu*. [En ligne] 07 06 2018. [Citation : 11 06 2022.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances-0-EMA/375438/2018>.
101. **ANSM**. Médicaments contenant du valproate : le niveau d'application des conditions de prescription et de délivrance est insuffisant - Communiqué. *archiveansm.integra.fr*. [En ligne] 20 10 2017. [Citation : 13 06 2022.] <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communiquees-Communiquees-Points-presse/Medicaments-contenant-du-valproate-le-niveau-d-application-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-est-insuffisant-Communique>.
102. —. Valproate et dérivés : l'exposition des femmes enceintes a fortement diminué mais persiste. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 04 02 2020. [Citation : 18 06 2022.] <https://ansm.sante.fr/actualites/valproate-et-derives-lexposition-des-femmes-enceintes-a-fortement-diminue-mais-persiste>.
103. —. Valproate de sodium et dérivés : un nouvel outil pratique pour les pharmaciens. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 04 11 2020. [Citation : 18 06 2022.] <https://ansm.sante.fr/actualites/valproate-de-sodium-et-derives-un-nouvel-outil-pratique-pour-les-pharmaciens>.
104. —. Comité de pilotage "antiépileptiques et grossesse" - Etude sur le risque de troubles neuro-développementaux précoces associé à l'exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie en France - Communiqué. *archiveansm.integra.fr*. [En ligne] 22 06 2018. [Citation : 13 06 2022.] <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communiquees-Communiquees-Points-presse/Comite-de-pilotage-antiepileptiques-et-grossesse-Etude-sur-le-risque-de-troubles-neuro-developpementaux-precoces-associe-a-l-exposition-in-utero-a-l-acide-valproique-et-aux-autres-traitements-de-l-epilepsie-en-France>.
105. **ANSM, CNAM**. *Risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l'âge de 6 ans) associé à l'exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie en France - Etude de cohorte à partir des données du SNDS*. 2018.
106. **ANSM**. Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 24 04 2019. [Citation : 13 06 2022.] <https://ansm.sante.fr/actualites/antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse-etat-actuel-des-connaissances-sur-les-risques-de-malformations-et-de-troubles-neuro-developpementaux>.
107. —. Publication de l'avis du comité d'experts sur le renforcement des mesures de réduction des risques liés à l'exposition aux antiépileptiques au cours de la grossesse. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 02 07 2019. [Citation : 13 06 2022.] <https://ansm.sante.fr/actualites/publication-de-lavis-du-comite-dexperts-sur-le-renforcement-des-mesures-de-reduction-des-risques-lies-a-lexposition-aux-antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse>.
108. —. Valproate et dérivés : mise à jour des informations sur le risque. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 29 06 2022. [Citation : 29 08 2022.] <https://ansm.sante.fr/actualites/valproate-et-derives-mise-a-jour-des-informations-sur-le-risque>.
109. **EMA**. Valproate: CMDh scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the product information and timetable for the implementation - PSUSA/00003090-202101. *ema.europa.eu*. [En ligne] 29 11 2021. [Citation : 29 08 2022.]

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/valproic-acid-sodium-valproate-valproate-pivoxil-valproate-semisodium-valpriomide-valproate-bismuth\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/valproic-acid-sodium-valproate-valproate-pivoxil-valproate-semisodium-valpriomide-valproate-bismuth_fr.pdf).
110. *Un antiépileptique dans la tourmente*. **Jouan, Anne**. 22015, 21 05 2015, Le Figaro, p. 11.
111. *Antiépileptiques : les autorités vont encadrer davantage la prescription*. **Ducruet, Catherine**. 21946, 28 05 2015, Les Echos, p. 19.
112. **Sanofi**. Information Sanofi / Dépakine® - valproate de sodium. *sanofi.fr*. [En ligne] 22 05 2015. [Citation : 29 08 2022.] [https://www.sanofi.fr/dam/jcr:7672a0d2-bb4e-4a7f-94ca-3f6328e2cd50/22-05-information\\_Sanofi\\_Depakine.pdf](https://www.sanofi.fr/dam/jcr:7672a0d2-bb4e-4a7f-94ca-3f6328e2cd50/22-05-information_Sanofi_Depakine.pdf).
113. *CONFERENCE DE PRESSE - Spécialités pharmaceutiques contenant du Valproate de sodium - Plan d'actions DGS – ANSM*. **Pr Benoît Vallet, Dominique Martín**. 2016. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/point\\_presse\\_230216-valproate\\_de\\_sodium-prises\\_de\\_parole\\_dgs\\_ansm.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/point_presse_230216-valproate_de_sodium-prises_de_parole_dgs_ansm.pdf). DGS/ANSM/23.02.16.
114. **Huriet, Claude**. Tout drame sanitaire n'est pas un scandale ... et la Dépakine n'est pas le Médiateur. *Droit, Santé et Société*. 2017, Vol. 2, 2, pp. 3-5. Disponible sur : <https://www.cairn.info/revue-droit-sante-et-societe-2017-2-page-3.htm>.
115. **République Française**. *Décret n° 2016-1249 du 26 septembre 2016 relatif à l'action de groupe en matière de santé*. 26 09 2016. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033156394>.
116. *Sanofi, première cible d'une action de groupe en matière de santé*. **François Béguin, Emeline Cazi**. 14 12 2016, Le Monde, p. 14.
117. *Les victimes de la Dépakine lancent une action de groupe contre Sanofi*. **La Correspondance économique**. 14 12 2016, La Correspondance économique.
118. *Dépakine : condamnation lourde et inédite pour Sanofi*. **Favereau, Eric**. 22591, 12 12 2017, Liberation, p. 17.
119. **Hortala, Solenne**. Scandale de la Dépakine : reconnaissance de la défectuosité du médicament, affaire à suivre. *Dalloz-actualite.fr*. [En ligne] 17 12 2019. [Citation : 29 08 2022.] <https://www.dalloz-actualite.fr/flash/scandale-de-depakine-reconnaissance-de-defectuosite-du-medicament-affaire-suivre#.Yxyue1FByUm>.
120. **République Française**. *Article L1142-24-9 du Code de la santé publique*. 29 12 2016.
121. **ONIAM**. Accidents dus au valproate de sodium et dérivés. *oniam.fr*. [En ligne] [Citation : 29 08 2022.] <https://www.oniam.fr/valproate>.
122. —. *Rapport d'activité 2021*. 2021. pp. P51-53. Disponible sur : <https://www.oniam.fr/indemnisation-accidents-medicaux/rapport-d-activite>.
123. *Dépakine, les indemnisations avancent lentement*. **Bienvault, Pierre**. 41136, 27 06 2018, La Croix, p. p7.
124. **Tribunal administratif de Montreuil**. Depakine: le tribunal condamne l'Etat à indemniser les victimes, en fonction de la date de naissance de leurs enfants. <http://montreuil.tribunal-administratif.fr/>. [En ligne] 02 07 2020. [Citation : 12 09 2022.] <http://montreuil.tribunal-administratif.fr/Actualites/Actualites-Communiques/Depakine-le-tribunal-condamne-l-Etat-a-indemniser-les-victimes-en-fonction-de-la-date-de-naissance-de-leurs-enfants>.
125. **Tribunal Judiciaire de Paris**. Communiqués de presse du tribunal judiciaire de Paris. <https://www.tribunal-de-paris.justice.fr/>. [En ligne] 24 03 2022. [Citation : 12 09 2022.] <https://www.tribunal-de-paris.justice.fr/75/communiqués-de-presse>.
126. **République Française**. *Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits*. 14 04 2017. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000034429407/>.

127. **ANSM.** A l'attention des titulaires d'AMM, concernant l'apposition du "pictogramme femmes enceintes" . <https://archiveansm.integra.fr/>. [En ligne] 20 09 2018. [Citation : 12 09 2022.] [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1).
128. **Vidal.** Grossesse : les boîtes de médicaments à risque arborent le pictogramme "femmes enceintes".  [Vidal.fr](http://www.vidal.fr). [En ligne] 16 10 2017. [Citation : 12 09 2022.] <https://www.vidal.fr/actualites/22262-grossesse-les-boites-de-medicaments-a-risque-arborent-le-pictogramme-femmes-enceintes.html>.
129. **Académie nationale de Médecine.** Pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements de médicaments : une intention louable, des conséquences incertaines. [academie-medecine.fr](http://www.academie-medecine.fr). [En ligne] 06 02 2018. [Citation : 12 09 2022.] <https://www.academie-medecine.fr/pictogrammes-grossesse-sur-les-conditionnements-de-medicaments-une-intention-louable-des-consequences-incertaines/>.
130. **Centre de référence sur les agents tératogènes.** Pictogrammes "Grossesse" sur les conditionnements extérieurs des médicaments. [lecrat.fr](http://www.lecrat.fr). [En ligne] 29 07 2022. [Citation : 12 09 2022.] [https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=1034](https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1034).
131. **Académie nationale de pharmacie.** Communiqué « Pictogrammes « grossesse » sur les conditionnements de médicaments » . [acadpharm.org](http://www.acadpharm.org). [En ligne] 25 09 2019. [Citation : 12 09 2022.] [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/Communique\\_Pictogramme\\_grossesse\\_VF\\_2019.09.25.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Communique_Pictogramme_grossesse_VF_2019.09.25.pdf).
132. **Comité d'interface-Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé-Organisations professionnelles représentatives des industries du médicament. ANSM.** 2018.
133. **ANSM.** Evolution du pictogramme grossesse : création d'un comité scientifique temporaire. [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr). [En ligne] 24 01 2023. [Citation : 25 02 2023.] <https://ansm.sante.fr/actualites/evolution-du-pictogramme-grossesse-creation-dun-comite-scientifique-temporaire>.
134. —. Résumé des caractéristiques du produit-TAREG 80 mg, comprimé pelliculé. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. [En ligne] [Citation : 03 01 2021.] <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69557432&typedoc=R>.
135. **National Center for Biotechnology Information.** PubChem Compound Summary. *PubChem*. [En ligne] [Citation : 03 01 2021.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/valsartan>.
136. **ANSM.** Valsartan. [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr). [En ligne] 29 05 2019. [Citation : 03 01 2021.] [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Valsartan/Valsartan/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Valsartan/Valsartan/(offset)/0).
137. **VIDAL.** Classification.  [Vidal.fr](http://www.vidal.fr). [En ligne] [Citation : 03 01 2021.] <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:440/n:Antagonistes%2Bde%2BI%2527angiotensine%2BII/>
138. **Takezako T, Unal H, Karnik SS, Node K.** The non-biphenyl-tetrazole angiotensin AT1 receptor antagonist eprosartan is a unique and robust inverse agonist of the active state of the AT1 receptor. *Br J Pharmacol.* 06 2018, Vol. 175, 12, pp. 2454-2469.
139. **EMA.** Notification to the CHMP/EMA secretariat of a referral under article 31 of Directive 2001/83/EC. [ema.europa.fr](http://www.ema.europa.eu). [En ligne] 05 07 2018. [Citation : 13 03 2021.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-notification\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-notification_en.pdf).
140. **National Center for Biotechnology Information.** PubChem Compound Summary for CID 6124, N-Nitrosodimethylamine. *PubChem*. [En ligne] [Citation : 18 04 2021.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/n-nitrosodimethylamine>.
141. **International Agency for Research on Cancer.** Classification. *monographs.iarc*. [En ligne] [Citation : 18 04 2021.] <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>.
142. **United States Environmental Protection Agency.** Technical Fact Sheet – N-Nitrosodimethylamine (NDMA). [En ligne] 11 2017. [Citation : 18 04 2021.]

- [https://www.epa.gov/sites/default/files/2017-10/documents/ndma\\_fact\\_sheet\\_update\\_9-15-17\\_508.pdf](https://www.epa.gov/sites/default/files/2017-10/documents/ndma_fact_sheet_update_9-15-17_508.pdf). EPA 505-F-17-005.
143. **ICH**. *ICH HARMONISED GUIDELINE - ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK*. 2017. ICH M7(R1).
144. **EMA**. Assessment report - Procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004 - Nitrosamine impurities in human medicinal products. *ema.europa.fr*. [En ligne] 25 06 2020. [Citation : 18 04 2021.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf). EMA/369136/2020.
145. **Jingli Hu, Terri Christison, Jeffrey Rohrer**. Determination of dimethylamine and nitrite in pharmaceuticals by ion chromatography to assess the likelihood of nitrosamine formation. *Heliyon*. 2021, Vol. 7, 2.
146. **EMA**. Médicaments à base de sartans: les entreprises doivent revoir leurs procédés de fabrication afin d'éviter la présence d'impuretés de type nitrosamines. *ema.europa.eu*. [En ligne] 17 04 2019. [Citation : 18 04 2021.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review_fr.pdf). EMA/248364/2019 Rév.1.
147. —. CHMP List of questions To be addressed by the marketing authorisation holders for valsartan-containing medicinal products. *ema.europa.fr*. [En ligne] 16 07 2018. [Citation : 22 04 2021.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-chmp-list-questions-be-addressed\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-chmp-list-questions-be-addressed_en.pdf). EMA/CHMP/467845/2018.
148. —. CHMP List of questions To be addressed by the API manufacturers for valsartan-containing medicinal products. *ema.europa.fr*. [En ligne] 16 07 2018. [Citation : 22 04 2021.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-chmp-list-questions-be-addressed-api\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-chmp-list-questions-be-addressed-api_en.pdf).
149. **EDQM**. Communiqué de presse - L'EDQM prend des mesures pour évaluer l'impact de l'impureté décelée dans le valsartan. 27 07 2018.
150. —. Communiqué de presse - Détection d'impureté dans le valsartan : les mesures prises par l'EDQM ces dernières semaines. 29 08 2018.
151. —. Les OMCL publient trois méthodes de dosage de la NDMA dans les sartans. *edqm.eu*. [En ligne] 21 09 2018. [Citation : 22 04 2021.] <https://www.edqm.eu/fr/-/les-omcl-publient-trois-m%C3%A9thodes-de-dosage-de-la-ndma-dans-les-sartans-1>.
152. **EMA**. Press release - Update on review of valsartan medicines: risk from NDMA remains low, a related substance NDEA also being investigated. *ema.europa.eu*. [En ligne] 13 09 2018. [Citation : 22 04 2021.] <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-review-valsartan-medicines-risk-ndma-remains-low-related-substance-ndea-also-being>.
153. —. CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER. *EudraGMP*. [En ligne] 16 12 2019. [Citation : 22 04 2021.] <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCCompliance.do?ctrl=searchGMPCResultControlList&action=Drilldown&param=66980>.
154. —. Press release : Valsartan: review of impurities extended to other sartan medicines . *ema.europa.eu*. [En ligne] 21 09 2018. [Citation : 10 05 2021.] <https://www.ema.europa.eu/en/news/valsartan-review-impurities-extended-other-sartan-medicines>.
155. **EDQM**. Update on the review of CEP applications for sartans (18 January 2019). *edqm.eu*. [En ligne] 18 01 2019. [Citation : 10 05 2021.] <https://www.edqm.eu/en/-/point-sur-l-examen-des-dossiers-de-cep-relatifs-aux-sartans-18-janvier-2019->.
156. —. Projets ad hoc du réseau OMCL. *edqm.eu*. [En ligne] [Citation : 12 05 2021.] <https://www.edqm.eu/fr/ad-hoc-projects-of-the-omcl-network>.

157. **EMA**. Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities. *ema.europa.eu*. [En ligne] 01 02 2019. [Citation : 12 04 2021.] <https://www.ema.europa.eu/en/news/sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid-presence-nitrosamine-impurities>.
158. —. Médicaments à base de sartans: les entreprises doivent revoir leurs procédés de fabrication afin d'éviter la présence d'impuretés de type nitrosamines. *ema.europa.eu*. [En ligne] 17 04 2019. [Citation : 22 05 2021.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review_fr.pdf). EMA/248364/2019 Rév.1.
159. **Commission Européenne**. Décision du 2.4.2019 concernant, dans le cadre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, les AMM des médicaments contenant les substances actives «candésartan», «irbésartan», «losartan», «olmésartan», «valsartan». *Decision n° (2019)2698 of 02 Apr 2019*. 02 04 2019. Referral EMEA/H//A-31/1471.
160. **EDQM**. Contrôle des impuretés de type nitrosamine dans les sartans: révision de 5 monographies de la Ph. Eur. *edqm.eu*. [En ligne] 13 06 2019. [Citation : 30 05 2021.] <https://www.edqm.eu/fr/-/contr%C3%B4le-des-impuret%C3%A9s-de-type-nitrosamine-dans-les-sartans-r%C3%A9vision-de-5-monographies-de-la-ph.-eur.>
161. **EMA**. EMA to provide guidance on avoiding nitrosamines in human medicines. *ema.europa.eu*. [En ligne] 13 09 2019. [Citation : 30 05 2021.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-provide-guidance-avoiding-nitrosamines-human-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-provide-guidance-avoiding-nitrosamines-human-medicines_en.pdf). EMA/500009/2019.
162. **VIDAL**. SUBSTANCE ACTIVE RANITIDINE. *vidal.fr*. [En ligne] 20 01 2015. [Citation : 30 05 2021.] <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ranitidine-6401.html>.
163. **EMA**. Information on nitrosamines for marketing authorisation holders. *ema.europa.eu*. [En ligne] 19 09 2019. [Citation : 30 05 2021.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders-obsolete\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders-obsolete_.pdf). EMA/189634/2019.
164. **CMDh**. Information on nitrosamines for marketing authorisation holders. *hma.eu*. [En ligne] 09 2019. [Citation : 30 05 2021.] [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Advice\\_from\\_CMDh/CMDh\\_404\\_2019\\_Rev.0\\_2019\\_09\\_-\\_Nitrosamines\\_-\\_Information\\_on\\_nitrosamines\\_for\\_MAHs\\_.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Advice_from_CMDh/CMDh_404_2019_Rev.0_2019_09_-_Nitrosamines_-_Information_on_nitrosamines_for_MAHs_.pdf). CMDh/404/2019.
165. **EDQM**. Announcement to all CEP holders for synthesised APIs regarding presence of nitrosamines. *edqm.eu*. [En ligne] 29 10 2019. [Citation : 30 05 2021.] <https://www.edqm.eu/en/-/annonce-a-l-attention-des-titulaires-de-ceps-concernant-les-nitrosamines-dans-les-substances-actives-de-synthese>.
166. **VIDAL**. SUBSTANCE ACTIVE METFORMINE. *vidal.fr*. [En ligne] 29 04 2014. [Citation : 02 06 2021.] <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/metformine-2339.html>.
167. **EMA, CMDh**. Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products. *ema.europa.eu*. [En ligne] 18 05 2021. [Citation : 02 06 2021.] EMA/409815/2020 Rev. 4.
168. **CMDh**. INFORMATION ON NITROSAMINES FOR MARKETING AUTHORISATION HOLDERS - CALL FOR REVIEW FOR CHEMICALLY SYNTHESISED AND BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS. *hma.eu*. [En ligne] [Citation : 02 06 2021.] <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/advice-from-cmdh/nitrosamine-impurities.html>.
169. **ANSM**. Procédure pour la transmission à l'ANSM des résultats de l'évaluation du risque de présence d'impuretés nitrosamines dans les médicaments chimiques et les médicaments biologiques. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 15 10 2020. [Citation : 03 06 2021.]



<https://ansm.sante.fr/actualites/procedure-pour-la-transmission-a-lansm-des-resultats-de-levaluation-du-risque-de-presence-dimpuretes-nitrosamines-dans-les-medicaments-chimiques-et-les-medicaments-biologiques>.

170. **EMA, HMA, CMDh**. European Medicines Regulatory Network approach for the implementation of the CHMP Opinion pursuant to Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 for nitrosamine impurities in human medicines. *ema.europa.eu*. [En ligne] 22 02 2021. [Citation : 03 06 2021.]

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/european-medicines-regulatory-network-approach-implementation-chmp-opinion-pursuant-article-53/2004-nitrosamine-impurities-human-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/european-medicines-regulatory-network-approach-implementation-chmp-opinion-pursuant-article-53/2004-nitrosamine-impurities-human-medicines_en.pdf). EMA/425645/2020.

171. **EDQM**. Nitrosamines – Report au 1er octobre 2023 de la date limite de réalisation de l'« Étape 3 – Révision du CEP » pour tous les détenteurs de CEP. *edqm.eu*. [En ligne] 04 08 2022. [Citation : 30 09 2022.] <https://www.edqm.eu/fr/-/nitrosamines-report-au-1er-octobre-2023-de-la-date-limite-de-r%C3%A9alisation-de-l-%C2%AB%E2%80%89%C3%89tape-3-r%C3%A9vision-du-cep%E2%80%89%C2%BB-pour-tous-les-d%C3%A9tenteurs-de-cep>.

172. **EMA**. EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity: some valsartan medicines being recalled across the EU. [Press release]. 05 07 2018.

173. **ANSM**. Spécialités Valsartan et Valsartan Hydrochlorothiazide - 9 laboratoires concernés (MED 18/A019/B015). *ansm.sante.fr*. [En ligne] 06 07 2018. [Citation : 05 06 2021.]

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/specialites-valsartan-et-valsartan-hydrochlorothiazide-9-laboratoires-concernes>.

174. —. Nouveau rappel de médicaments à base de valsartan : Informations pour les patients et les professionnels de santé. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 29 11 2018. [Citation : 12 09 2022.]

<https://ansm.sante.fr/actualites/nouveau-rappel-de-medicaments-a-base-de-valsartan-informations-pour-les-patients-et-les-professionnels-de-sante>.

175. —. Rappel de lots de médicaments à base d'irbésartan. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 11 01 2019. [Citation : 12 09 2022.] <https://ansm.sante.fr/actualites/rappel-de-lots-de-medicaments-a-base-dirbesartan>.

176. —. Rappel d'un lot de Losartan Accord 50 mg, comprimé pelliculé sécable (lot PW00369). *ansm.sante.fr*. [En ligne] 21 03 2019. [Citation : 12 09 2022.] <https://ansm.sante.fr/actualites/rappel-dun-lot-de-losartan-accord-50-mg-comprime-pellicule-secable-lot-pw00369>.

177. —. Rappel des médicaments à base de ranitidine en comprimé (Azantac et génériques) : informations pour les patients et les professionnels de santé. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 25 09 2019. [Citation : 12 09 2022.] <https://ansm.sante.fr/actualites/rappel-des-medicaments-a-base-de-ranitidine-en-comprime-azantac-et-generiques-informations-pour-les-patients-et-les-professionnels-de-sante>.

178. —. *Information concernant les médicaments à base de metformine - Point d'Information*. [En ligne] *ansm.sante.fr*, 06 12 2019. [Citation : 12 09 2022.] <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Information-concernant-les-medicaments-a-base-de-metformine-Point-d-Information>.

179. *Valsartan : n'arrêtez pas votre traitement*. **Méréo, Florence**. 01 12 2018, Aujourd'hui en France.

180. **LEEM**. Communiqué de presse: Réponse du Leem au documentaire diffusé sur Arte : "Médicaments : les profits de la pénurie". *leem.org*. [En ligne] 26 04 2022. [Citation : 30 09 2022.] <https://www.leem.org/presse/reponse-du-leem-au-documentaire-diffuse-sur-arte-medicaments-les-profits-de-la-penurie>.

181. **DECOOL, Jean-Pierre**. *Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament*. SENAT. 2018. Rapport d'information. Rapport d'information n° 737 (2017-2018).

182. **Bourneau-Martin, D, Babin, M, Grandvillumin, A, et al.** Adverse drug reaction related to drug shortage: A retrospective study on the French National Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol.* 2022, pp. 1-9.
183. **EDQM.** Nitrosamines risk assessment: update for CEP holders. *edqm.eu*. [En ligne] 17 08 2020. [Citation : 16 05 2021.] <https://www.edqm.eu/en/-/evaluation-du-risque-associe-aux-nitrosamines-mise-a-jour-pour-les-titulaires-de-cep>.
184. **République Française.** L'administration est-elle soumise au principe de précaution ? *vie-publique.fr*. [En ligne] 06 2018. [Citation : 16 04 2021.] <https://www.vie-publique.fr/fiches/20275-administration-et-principe-de-precaution>.
185. **Michael Siegrist, George Cvetkovich, Claudia Roth.** Salient Value Similarity, Social Trust, and Risk/Benefit Perception. *Risk Analysis.* 2000, Vol. 20.
186. *Le médicament en pleine crise de confiance.* **Hunsinger, Véronique.** 11 01 2018.
187. **Leem-Ipsos.** Ipsos pour le Leem - Observatoire sociétal des entreprises du médicament 2021. *leem.org*. [En ligne] 08 12 2021. [Citation : 15 11 2022.] <https://www.leem.org/publication/ipsos-pour-le-leem-observatoire-societal-des-entreprises-du-medicament-2021>.
188. **Dominic Balog-Way & Darrick Evensen & Ragnar Löfstedt & Frederic Boudier.** Effects of public trust on behavioural intentions in the pharmaceutical sector: data from six European countries. *Journal of Risk Research.* 06 2021, Vol. 24, 6, pp. 645-672.
189. **Leem-Ipsos.** Observatoire sociétal du médicament 2019 - Ipsos pour le Leem. *leem.org*. [En ligne] 12 03 2020. [Citation : 15 11 2022.] <https://www.leem.org/publication/observatoire-societal-du-medicament-2019-ipsos-pour-le-leem>.
190. **Boris, HAURAY.** Une médecine détournée ? Influences industrielles et crise de confiance dans le domaine du médicament. *Mouvements.* 2019, Vol. 98, 2, pp. 53-66.
191. **Lucie, GUIMIER.** Les résistances françaises aux vaccinations : continuité et ruptures à la lumière de la pandémie de Covid-19. *Hérodote.* 2021, Vol. 183, 4, pp. 227-250.
192. **AFMPS, ICH.** *GESTION DU RISQUE QUALITÉ (ICH Q9).* ICH Q9.
193. **Margo Trappenburg, Marie-Jeanne Schiffelers.** How to Escape the Vicious Circle: The Challenges of the Risk Regulation Reflex. *European Journal of Risk Regulation.* 09 2012, Vol. 3, pp. 283-291.
194. **Boudier, Frederic.** *Principles and challenges of risk communication/crisis communication, specifically addressing issues relating to pandemics.* Stockholm : s.n., 2022. ISBN 978-91-525-0334-8.
195. **Chakraborty S, Boudier F.** The future of risk communication and the role of the pharmaceutical industry. *Current Drug Safety.* 02 2013, Vol. 8, 1.
196. **EMA.** Annual report 2009. *ema.europa.fr*. [En ligne] 18 05 2010. [Citation : 01 12 2022.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/annual-report-european-medicines-agency-2009\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/annual-report-european-medicines-agency-2009_en.pdf). EMA/MB/69923/2010.
197. —. Transparency. *ema.europa.eu*. [En ligne] 20 10 2016. [Citation : 01 12 2022.] <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/transparency>.
198. **Mission présidée par Dr Gérard Kierzek et Magali Leo.** *L'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament.* Ministère des Solidarités et de la Santé. 2018.
199. **ANSM.** Rapport d'activité 2021. [En ligne] 05 10 2022. [Citation : 01 12 2022.] <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/publications-institutionnelles/rapport-dactivite-2021/p/edito>.
200. **Leem.** PACTES, le plan d'engagement sociétal des entreprises du médicament - Rapport et synthèse 2022. *leem.org*. [En ligne] 29 09 2022. [Citation : 05 12 2022.] <https://www.leem.org/publication/pactes-le-plan-d-engagement-societal-des-entreprises-du-medicament-rapport-et-synthese>.

201. **Balog-Way, D., Boudier, F., Lofstedt, R. E. V., & Evensen, D.** Medicines transparency at the European Medicines Agency (EMA) in the new information age: the perspectives of patients. *Journal of Risk Research*. 12 07 2016, pp. 1-31.
202. *Opinion : Industrie pharmaceutique : rétablir la confiance*. **Steven Zunz (vice-président de Publicis Consultants)**. 30 01 2020, Les Echos.
203. **Frédéric Mougeot, Magali Robelet, Claude Rambaud, Pauline Occelli, Karine Buchet-Poyau, Sandrine Touzet, Philippe Michel.** L'émergence du patient-acteur dans la sécurité des soins en France : une revue narrative de la littérature entre sciences sociales et santé publique. *Santé Publique*. 01-02 2018, Vol. 30, pp. 73-81.
204. **Calvez, Catherine.** Démocratie en santé et Participation de l'utilisateur. [En ligne] 31 03 2021. [Citation : 05 12 2022.]  
<https://documentation.ehesp.fr/ajax.php?module=cms&categ=document&action=render&id=436>.
205. **Prescrire.** La firme Servier et l'Agence française du médicament condamnées. *La Revue Prescrire*. 2021, Vol. 41, 451.

Vu, le Président du jury,

Mr Marc-Antoine BAZIN

Vu, le Directeur de thèse,

Mr Jean-Michel ROBERT

Vu, le Directeur de l'UFR

**Prénom étudiant :** Mélissa

**Nom étudiant :** Rezeau

---

Nom – Prénoms : REZEAU, Mélissa Léna Amélie

Titre de la thèse :

***Relation entre affaires sanitaires et évolutions réglementaires touchant  
l'industrie pharmaceutique***

---

Résumé de la thèse :

La réglementation actuelle du médicament s'est construite autour de diverses affaires sanitaires ayant mis en avant, au niveau national et international, le besoin de sécuriser les médicaments de leur production à leur délivrance.

Ce document analyse deux affaires en particulier : l'affaire du valproate et l'affaire des nitrosamines. Le valproate, traitement dans l'épilepsie et les troubles bipolaires, a été administré à de nombreuses femmes enceintes malgré ses effets tératogènes jusque dans les années 2010. En réaction, l'ANSM demande l'apposition systématique d'un pictogramme grossesse sur les boîtes de tous les médicaments tératogènes et/ou fœtotoxiques.

Depuis 2018, des impuretés probablement cancérigènes chez l'homme, les nitrosamines, ont été retrouvées d'abord dans du valsartan, puis dans d'autres médicaments. La découverte de ces impuretés toxiques a imposé aux autorités et à l'industrie pharmaceutique de vérifier l'ensemble des procédés de fabrication et de contrôle des médicaments, et de procéder à des rappels de lots de grande ampleur ayant engendré de nombreuses ruptures de stock.

Les scandales sanitaires passés ont marqué la mémoire de la population et créé une défiance envers les laboratoires pharmaceutiques et les autorités sanitaires tandis que la confiance dans les médicaments et les professionnels de santé reste forte. L'enjeu pour les industriels et les autorités est d'inclure les patients avec tous les acteurs du système de santé dans les communications et les processus de décision.

---

MOTS CLES :

SCANDALE SANITAIRE ; VALPROATE ; NITROSAMINES ; AUTORITES  
SANITAIRES

---

**JURY**

**Président :** Mr Marc-Antoine BAZIN, Maître de Conférences, UFR Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Assesseurs :** Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur, UFR Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Nantes, Directeur de thèse  
Mme Donjeta KRASNIQI, Pharmacien en Affaires Réglementaires

---