

Monsieur Jean MARIMBERT
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
143/147 Bd Anatole France
93285-Saint-Denis Cedex

24/10/07

Par fax (01 55 87 30 12) et courrier

Objet : liens d'intérêt

Monsieur le Directeur Général,

Vous vous souvenez certainement que toutes ces dernières années, je me suis appliqué à assurer un certain rôle citoyen dans la conscientisation – notamment médiatique, mais aussi politique – des liens d'intérêt qui menacent l'expertise scientífico-technique, tout particulièrement dans le domaine du médicament. Sur la base de votre programme « d'Expression Publique », j'avais cru comprendre que, plus que jamais, l'AFSSAPS avait décidé de s'atteler sérieusement à cette question effectivement cruciale.

Aujourd'hui même, à l'occasion des *Journées françaises de radiologie* organisée par la Société Française de Radiologie, j'ai assisté à la séance thématique consacrée au problème des fibroses néphrogéniques systémiques (FNS), dont le modérateur était votre collaboratrice C. Kreft-Jais, chef de département à la pharmacovigilance. Vous savez que les FNS correspondent à une pathologie gravissime, attribuée pour l'instant aux produits de contraste gadolinés et pour laquelle un enjeu médical et *commercial* majeur est de savoir si elle concerne tous les produits de la classe ou certains seulement.

Quelle n'a pas été ma surprise d'entendre au cours de cette session modérée par une personnalité sanitaire de ce niveau (et à laquelle participait également *es qualités* S. Choulika, membre de l'AFSSAPS) deux des quatre présentations dont les biais et la sélectivité étaient tellement grossiers qu'ils eussent, à eux seuls, suffi pour soupçonner les liens d'intérêt des orateurs concernés.

Cependant, loin d'intervenir pour rectifier – ou demander à sa collaboratrice de le faire – les partis pris par trop caricaturaux des présentations qu'elle était censée « modérer », Madame Kreft-Jais a attendu que j'évoque le préalable en principe incontournable des liens d'intérêt pour me rétorquer qu'elle n'en avait, « elle », aucun, montrant de la sorte une préoccupante incompréhension du problème posé : il est attendu des responsables de l'AFSSAPS qu'ils ne donnent pas leur caution intellectuelle et morale à des « actions d'environnement » qui prennent la forme de réunions bafouant trop crûment les règles en principe intangibles de la communication scientifique. A cet égard, j'ose espérer qu'au moins rétrospectivement, vos Services ne manqueront pas d'aller vérifier l'allégation de l'un des orateurs ainsi pris à partie

que lesdits liens (qu'il s'est étrangement abstenu de spécifier néanmoins) auraient fait l'objet d'une déclaration systématique sur le site de la SFR : malgré des recherches soigneuses, je n'en ai, pour ce qui me concerne, trouvé aucune – et mes collègues sollicités d'aller vérifier ont également fait chou blanc...

Plus grave : il s'avère que ces deux orateurs tirent, pour une part, leur autorité de leur rôle *d'experts auprès de votre agence*. Or, la consultation des déclarations d'intérêt publiés par l'AFSSAPS permet de reconstituer que l'un d'entre eux, au moins, est resté muet sur ses liens avec le fabricant du produit trop complaisamment promu par sa présentation, lesquels semblent pourtant notoires dans le milieu. La chose est d'autant plus préoccupante que cette séance nous a permis d'apprendre que celui-là même était en train de mettre sur pied, *en collaboration « étroite » avec l'AFSSAPS*, l'étude paraît-il définitive qui permettra de documenter les risques respectifs des différents composés de la classe... A l'évidence, ce type de dissimulation est largement susceptible de décrédibiliser les évaluations « objectives » de votre administration.

Outre la question susmentionnée du positionnement de l'AFSSAPS par rapport à des manifestations plus proches du marketing primaire que de l'évaluation pharmaco-épidémiologique, se pose en tout état de cause celle des moyens pris par votre agence pour contrôler de façon tant soit peu dissuasive les déclarations de ses experts : j'ai déjà eu déjà l'occasion d'attirer votre attention sur ce point, et crois savoir qu'un certain nombre de vos collaborateurs sont aussi sceptiques que moi sur un système déclaratif qui n'ouvre sur aucun contrôle sérieux.

Vous conviendrez avec moi que la dégradation des comptes de l'assurance maladie est assez préoccupante en soi pour n'être pas aggravée par des erreurs d'évaluations de l'autorité sanitaire exclusivement imputables aux liens dissimulés de ses experts.

Restant à votre disposition, je vous assure, Monsieur le Directeur Général, de toute ma considération.

Dr Marc Girard

p.i. Mme Roselyne Bachelot, ministre de la santé
M. Laurent Degos, président de l'HAS



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Le Directeur Général

N/ref : JM2007/courrier/Réponse à Marc Girard

Saint-Denis, le **21 NOV. 2007**

Monsieur,

Par lettre en date du 24 octobre 2007, vous avez appelé mon attention sur les conditions dans lesquelles certains experts sont intervenus dans le cadre des Journées Françaises de Radiologie, sur le thème des fibroses néphrogéniques systémiques (FNS).

Vous soulignez à juste titre la gravité de cette pathologie, pour laquelle des données de pharmacovigilance suggèrent un lien avec les produits de contraste à base de sels de gadolinium qui sont utilisés en imagerie de résonance magnétique. L'Afssaps a été conduite à communiquer sur ce sujet en février 2007, sous la forme d'une lettre aux prescripteurs accompagnée d'un communiqué de presse.

Je prends acte des appréciations de fond que vous portez dans votre courrier sur les présentations faites ce jour là par certains experts non dénommés. Sans pouvoir juger de la pertinence scientifique des propos tenus au cours de cette manifestation, je n'ai pour ce qui me concerne pas eu le sentiment qu'ils étaient entachés d'une partialité manifeste à la lecture des transparents que je me suis fait communiquer après avoir reçu votre lettre.

S'agissant du respect des règles relatives à la déclaration des conflits d'intérêt, qui constitue une exigence en soi sans qu'il soit besoin d'invoquer des considérations financières par ailleurs parfaitement légitimes tirées de la dégradation des comptes de l'assurance-maladie, il ressort tout d'abord des vérifications auxquelles j'ai fait procéder que si la mention des conflits d'intérêt n'a pas été mise en ligne sur le site de la SFR avant les Journées françaises de radiologie, le site invoquant à cet égard des raisons techniques, elle y figurait à la date du 26 octobre. Par ailleurs, les deux experts auprès de l'Afssaps auxquels vous faites référence ont souscrit une déclaration dans le cadre du dispositif de l'agence.

Monsieur Marc GIRARD
76, route de Paris
78760 JOUARS-PONTCHARTRAIN

.../...

Je vous confirme que l'Afssaps envisage de soutenir très prochainement, après validation d'un protocole définitif par son conseil scientifique, une étude destinée à confirmer et préciser l'origine de cet important problème de pharmacovigilance que révèlent les cas de FSN .Cette étude ambitionne de mobiliser un maximum sinon la totalité des centres de dialyse français au service de cet objectif.

Sans préjudice de sa validation scientifique, l'Afssaps fera en sorte que les modalités de conduite de cette investigation, dont l'utilité est patente pour la protection des patients, prennent en compte la nécessité d'éviter tout conflit d'intérêt qui découlerait d'un lien avec des laboratoires fabriquant des produits de contraste à base de sels de gadolinium, qu'il s'agisse de produits encore utilisables ou de l'un des deux produits désormais contre-indiqués. Les déclarations des experts pilotant cette étude sont examinées au regard de cet objectif.

Je vous prie de croire, Monsieur, en l'assurance de ma considération distinguée.



Jean MARIMBERT

Monsieur Jean MARIMBERT
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
143/147 Bd Anatole France
93285-Saint-Denis Cedex

26/03/2008

Objet : liens d'intérêt

Monsieur le Directeur Général,

Avec un retard lié au surmenage, je réponds à votre courrier du 21/11/07 concernant les fibroses néphrogéniques systémiques sous produits de contraste.

Il est facilement vérifiable que, dans les jours suivant l'incident auquel faisait allusion mon courrier du 24/10/07, la Société Française de Radiologie a rétrospectivement obtenu des experts impliqués une déclaration d'intérêts, laquelle fait clairement apparaître que des liens fort significatifs *pour l'espèce* ont été dissimulés à l'AFSSAPS alors que, comme ils s'en sont vantés, ces mêmes experts ont été au cœur du processus d'évaluation correspondant. Ma question initiale – qui visait votre pouvoir de contrôle – peut donc s'élargir aujourd'hui à celle des sanctions potentielles (sur lesquelles, sauf erreur, la loi n'est pas muette).

Il est non moins exact que, comme vous l'avez justement relevé, ces deux experts sont restés, sous ma plume, « non dénommés » – tant il est évident que ce sont les questions de principes qui m'intéressent, et non les dénonciations *ad hominem*.

Cependant, alors qu'adressant copie de mon courrier au Ministre et à la HAS, j'avais eu la correction de vous le télécopier le soir même (pour garantir que vous en auriez connaissance en premier), il s'avère que, *dès le lendemain matin* (soit moins de 12 heures après), l'un des deux experts visés croyait bon d'exprimer son émoi. Le niveau d'alerte justifiant mon courrier mérite donc un net réajustement vers le haut : par quelle perversion une interrogation de principe visant les vérifications de l'AFSSAPS quant aux obligations déclaratives de ses experts peut-elle se solder par une information *en priorité* de ceux-là mêmes qui se voient soupçonnés – et bientôt convaincus – de ne pas les avoir satisfaites ?

Croyez, Monsieur le Directeur Général, en l'expression de toute ma considération.



p.i. Mme Roselyne Bachelot, ministre de la santé ; M. Laurent Degos, président de l'HAS

Médicaments

Le Parisien, 21/02/05

« Nous allons mettre les laboratoires sous surveillance »

JEAN MARIMBERT, directeur de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

FINALEMENT, après plusieurs mois de tergiversations, les autorités de santé européennes et américaines ont décidé de maintenir l'anti-inflammatoire Célébrex, le cousin du Vioxx, sur le marché. Avec toutefois beaucoup de restrictions et une surveillance accrue (*lire encadré*). A la suite de cette affaire, le directeur de l'Agence du médicament, Jean Marimbert nous annonce un véritable plan d'action contre les abus et les dérives des laboratoires pharmaceutiques. Qui pour vendre à tout prix leurs nouveaux produits, en oublient parfois la santé publique.

Comment comptez-vous rétablir la confiance des Français dans leurs médicaments, ébranlée après ces affaires du Vioxx et du Célébrex ?

■ **Jean Marimbert.** Une des grandes difficultés qui explique la situation actuelle est due au fait que les conditions strictes d'utilisation d'un médicament, mentionnées par l'Agence dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) sont ensuite perdues de vue par les labos et certains médecins. Cela conduit à la dérive que nous connaissons. Je rappelle que l'indication du Vioxx et du Célébrex, et c'est pour cela qu'ils ont obtenu l'AMM, est le soulagement de la douleur et de l'inflammation lors des maladies rhumatismales que sont les poussées d'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. Or, ils ont été prescrits à tort, et de façon beaucoup plus large, à la population. Il s'agissait surtout dans les deux ans qui ont suivi leur lancement, de réaliser un gros chiffre d'affaires.

Que peut faire l'Agence de sécurité sanitaire face à ces dérives ?

Il faut contrer efficacement les stratégies promotionnelles qui viennent de l'industrie. Le Code de santé publique nous donne le pouvoir de contrôler le contenu des textes de publicité diffusée par les labos, en particulier dans la presse médicale. C'est pour cela que le 24 décembre dernier j'ai signé un arrêté interdisant trois publicités pour le Célébrex qui étaient envoyées directement par

courrier aux médecins et aux pharmaciens par le fabricant Pfizer. Ces courriers s'appuyaient sur des études qui affirmaient que le Célébrex n'augmentait pas les risques cardio-vasculaires. Mais en réalité elles n'étaient pas présentées de façon objective. Cela désinforme les médecins. Nous avons donc exigé du laboratoire qu'il rectifie son texte. Nous allons être de plus en plus exigeants dans nos contrôles pour éviter ces dérives.

De quelle autre façon pouvez-vous agir ?

Maintenant, lorsque des laboratoires voudront sortir une molécule diffusée à une large échelle, comme le Vioxx ou les traitements substitutifs de la ménopause, vendus à des millions d'unités, ils devront signer avec nous un plan de gestion du risque médicament. Des études de surveillance des effets de leurs molécules devront nous être adressées. Ils devront être plus vigilants sur le contenu de leurs messages publicitaires. Et pour notre part, nous augmentons la fréquence de nos inspections. Nous allons les mettre sous surveillance. Ils commencent à comprendre qu'il s'agit de leur intérêt.

Mais que risquera le laboratoire qui n'obéirait pas ?

Il faudra qu'ils jouent le jeu pour obtenir leur autorisation de mise sur le marché. L'époque où les laboratoires lançaient un médicament à grands renforts de publicité sans réels contrôles, est révolue.

PROPOS RECUEILLIS PAR MARC PAYET



« Les laboratoires devront être plus vigilants sur le contenu de leurs messages publicitaires », avertit Jean Marimbert. (SIPA/CHAMUSSY.)

Fumeurs et hypertendus interdits de Célébrex

APRENDRE AVEC PRÉCAUTION. Le Célébrex est maintenu sur le marché, mais dans des conditions d'utilisation très restreintes. L'Agence européenne du médicament, en association en France avec l'Afssaps, a décidé que les patients présentant une maladie cardiaque (telle que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque) ne devaient plus le prendre. Mais aussi — et ça fait beaucoup de monde — toutes les personnes qui fument, font de l'hypertension ou ont un cholestérol trop élevé sont invitées à être « prudentes ».

Cela concerne les deux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, le Célébrex et le Dynastat, car le troisième, le Vioxx, a été retiré par Merck, son

fabricant. Cependant, en France, la commission de la transparence du 16 juin 2004 mentionnait déjà que « les résultats observés ne permettent pas d'exclure un risque majoré d'infarctus du myocarde particulièrement chez les sujets âgés et les fumeurs ». On retourne donc vers l'indication de départ du produit : le traitement de la douleur chez les personnes souffrant d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde. Aux Etats-Unis, la FDA, l'autorité de santé, a pris les mêmes décisions que sa consœur européenne. Mais elle suggère en plus que le Célébrex soit entouré d'un bandeau noir, selon la procédure dite du Black Box. Cela le ferait ressembler... à un paquet de tabac.

M.P.