



Pilule d'Or Prescrire 2010

## Conférence - débat

### « Effets indésirables des médicaments : connaissance ou ignorance ? L'Europe à l'heure des choix »

par Joan-Ramon Laporte,  
Directeur de l'Institut Catalan de Pharmacologie

# Connaissance des effets indésirables des médicaments : pour une pharmacovigilance plus ambitieuse

## Résumé

- La connaissance des effets indésirables des médicaments, et la diffusion de cette connaissance, sont des atouts en termes de protection de la santé publique.
- Pourtant, la pharmacovigilance se heurte encore à de nombreux obstacles.
- Les notifications spontanées des effets indésirables des médicaments ont été le pilier de la pharmacovigilance pendant 40 ans.
- Durant les dernières années, de nombreux faits marquants de pharmacovigilance ont aussi démontré l'importance des études observationnelles et de l'analyse approfondie des résultats des essais cliniques pour détecter le rôle de certains médicaments dans la genèse de maladies ou d'évènements délétères plus fréquents qu'on ne le croyait.
- Non seulement les récentes propositions de la Commission européenne relatives à l'organisation de la pharmacovigilance en Europe ne tiennent pas assez compte de ces évolutions, mais elles risquent d'aboutir à une régression en termes de sécurité des patients en déstructurant le système existant.
- Une pharmacovigilance plus ambitieuse, réellement orientée patients, doit être proactive, utilisant mieux l'expertise des Centres de pharmacovigilance de proximité. Indépendance, coopération et transparence totale doivent en être les fondements.

Tous les médicaments, en tant que substances étrangères pour l'organisme, peuvent être à l'origine d'effets indésirables, non souhaités. Selon le médicament utilisé, les effets indésirables peuvent être des symptômes plus ou moins gênants (troubles du goût, perte de cheveux, somnolence, etc.), ou des nouvelles maladies (accident cardiovasculaire, diabète, cancer, etc.).

Les effets indésirables des médicaments sont la cause de 5 à 10 % des hospitalisations et de 5 à 10 % des consultations en médecine de ville (1à4). Ils touchent 25 à 30 % des malades hospitalisés et ils causent 3 à 4 % des décès hospitaliers. Globalement, dans les pays industrialisés, ils seraient la 4<sup>e</sup> cause de décès (a)(5).

D'où l'importance de la pharmacovigilance en termes de protection de la santé publique. Cette discipline recouvre l'ensemble des activités ayant pour objet la détection, l'évaluation, la prévention et minimisation du risque et l'information des professionnels de santé et patients.

### Connaissance versus ignorance : un défi nécessitant une réelle volonté politique

En pratique, la connaissance sur les effets indésirables des médicaments se heurte encore à de nombreux obstacles (6).

On peut notamment citer :

- la sous-notification des effets indésirables par les professionnels de santé et les patients (par ignorance, formation insuffisante, manque d'incitation, insuffisance des autorités sanitaires en termes de retour d'information aux déclarants, etc.) (7,8) ;
- l'opacité des fabricants concernant les effets indésirables des produits qu'ils commercialisent, voire la dissimulation de ces données, par crainte que ces

informations gênent la promotion des médicaments et fassent diminuer leurs ventes (b) ;

- la lenteur des prises de décisions des autorités de santé, et leur opacité concernant les données de pharmacovigilance qu'elles détiennent (par paternalisme, afin de ne pas "affoler" la population ; et afin de ménager la susceptibilité des fabricants (c)).

Par ailleurs, depuis une quinzaine d'années, il y a une forte tendance à des autorisations de mise sur le marché (AMM) de plus en plus précoces. Ces AMM précoces sont souvent basées sur une évaluation moins approfondie des médicaments avant commercialisation, ce qui peut être la cause de plus de découvertes d'effets indésirables inattendus une fois que le médicament est utilisé par l'ensemble de la population (9).

La connaissance et la prévention des effets indésirables des médicaments passent par le renforcement de l'organisation existante, mais aussi par le développement d'une pharmacovigilance plus proactive. Pourtant, en discussion au Parlement européen dès le 1<sup>er</sup> trimestre 2010, les récentes propositions de la Commission européenne sur l'organisation de la pharmacovigilance en Europe, risquent d'aggraver encore la situation (10,11).

### Notifications spontanées : piliers de la pharmacovigilance

Dès la naissance de la pharmacovigilance, dans les années 1960, la méthode de détection des effets indésirables des médicaments qui a été privilégiée a été la notification spontanée. Il s'agit pour les professionnels de santé de notifier leurs soupçons d'effets indésirables à un centre "régional" ou "national" de pharmacovigilance, chargé de centraliser ces notifications dans son territoire (d).

Les notifications spontanées permettent de déceler de nombreux effets indésirables. En effet, une petite série de cas correctement documentée suffit souvent à alerter et à justifier des décisions rapides de protection des populations (12).

Dans ses récentes propositions, la Commission européenne présente la méga-base de données Eudravigilance, qui doit contenir l'enregistrement de toutes les notifications spontanées des États membres, comme un progrès majeur pour "rationaliser" l'organisation de la pharmacovigilance en Europe (proposition d'article 107 de la réf. 10). Si cette méga-base peut effectivement être utile au partage de l'information, elle ne pourra pas, en raison de sa lourdeur, de sa déconnexion d'avec le terrain, et du temps nécessaire pour rassembler correctement les notifications, remplacer les systèmes nationaux et régionaux de pharmacovigilance pour la découverte d'effets indésirables inconnus.

C'est grâce à leur proximité par rapport aux professionnels, à leur expertise scientifique et clinique, et à leur indépendance, que les centres et systèmes nationaux et régionaux de pharmacovigilance ont la compétence pour analyser rigoureusement les notifications, assurer le retour d'information vers les déclarants, et diffuser les informations pertinentes.

La principale limite des notifications spontanées est la sous-notification, puisqu'elles reposent sur la motivation de l'observateur (médecin, autre professionnel de santé, patient). Les notifications spontanées ne fournissent pas non plus l'information quant au nombre de personnes traitées avec le médicament, ni quant au pourcentage des personnes traitées qui subissent l'effet indésirable étudié.

En outre, les événements rares et nouveaux attirent plus l'attention des professionnels et font donc l'objet de notification préférentielle. Une maladie à basse incidence (par exemple hépatite fulminante ou choc anaphylactique) a plus de chance d'être notifiée qu'une maladie ou qu'un événement délétère plus fréquent (par exemple infarctus ou chute avec fracture). Par conséquent, depuis 40 ans, les retraits

du marché de médicaments ont été le plus souvent motivés par la découverte d'effets indésirables correspondant à des maladies peu fréquentes (e).

### Pour une pharmacovigilance plus proactive

L'analyse des faits marquants de pharmacovigilance de 2004 à 2009 montre que l'analyse des notifications spontanées est une stratégie de vigilance nécessaire, mais insuffisante.

Le retrait du marché en 2004 du *rofécoxib* (Vioxx<sup>o</sup>) (un anti-inflammatoire qui s'est avéré augmenter le risque d'infarctus), ainsi que plusieurs autres faits marquants de pharmacovigilance, obligent à repenser les stratégies de la pharmacovigilance (13).

En effet, c'est grâce à des études de suivi de personnes traitées (études observationnelles) et aux analyses des résultats de plusieurs essais cliniques (méta-analyses) que le rôle des médicaments dans la genèse de plusieurs maladies ou événements délétères fréquents a été découvert, et que leur incidence a pu être évaluée.

Ces études ont par exemple permis de découvrir :

- qu'entre 1995 et 2003 le traitement hormonal substitutif (THS) a été à l'origine de dizaines de milliers de nouveaux cas de cancer du sein dans l'Union européenne (14 à 16) ;
- que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été à l'origine de milliers de cas d'infarctus et autres maladies cardiovasculaires (17,18) ;
- que les antidépresseurs inhibiteurs dits "sélectifs" de la recapture de la sérotonine (IRSS) augmentent le taux de comportement suicidaire chez les enfants de 2 % à 5 % (19), et qu'ils doublent le risque de chute et fracture chez les sujets âgés (20) ;
- que les neuroleptiques utilisés chez des sujets âgés ou déments augmentent le taux de mortalité et d'accidents vasculaires cérébraux (21) ;
- que les époétines à haute dose pourraient augmenter la mortalité (22) ;
- que les anticholinergiques inhalés pourraient augmenter le risque d'infarctus et de mort cardiovasculaire (23) ;

- qu'un médicament pour le cholestérol (*ézétimibe*) pourrait augmenter le risque de cancer (24) ;

- que les antiépileptiques, des médicaments qui sont objet de promotion pour des maladies pour lesquelles ils ne sont pas autorisés, doublent le risque de suicide (25) ;

- que de nouveaux médicaments utilisés pour le traitement du diabète (*glitazones*) peuvent induire des infarctus et aussi des fractures osseuses (26) ;

- que les bisphosphonates, des médicaments largement utilisés pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose, sont cause de fibrillation auriculaire (27) ;

- que l'*oméprazole* et autres inhibiteurs de la pompe de protons, médicaments utilisés pour traiter les ulcères gastroduodénaux et très consommés en Europe, sont à l'origine de milliers de cas annuels de fractures chez les sujets âgés (29) ;

- et plusieurs études ont confirmé que chaque année les AINS, les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires sont à l'origine dans l'Union européenne de dizaines de milliers de cas d'hémorragies gastro-intestinales, et que 2 à 5 % des patients qui en sont victimes en meurent (31).

En termes de santé publique, ces pathologies sont si fréquentes qu'elles suscitent peu de curiosité quant à leur cause, et ne font paradoxalement généralement pas l'objet de notification spontanée !

Le mandat de protection de la santé publique des agences du médicament doit les obliger à élargir leurs activités, et à mettre en place des stratégies complémentaires à la notification spontanée.

### Recommandations pratiques pour une pharmacovigilance plus ambitieuse

La première recommandation à effectuer pour mieux protéger les patients des effets indésirables des médicaments est d'exiger qu'un nouveau médicament apporte un progrès thérapeutique pour qu'il puisse obtenir l'autorisation d'être commercialisé. C'est-à-dire que les autorités devraient exiger que le

nouveau médicament soit plus efficace ou moins dangereux que le traitement de référence (32) (f). Cette exigence d'un progrès thérapeutique est aussi un moyen efficace de réorienter la recherche vers les maladies négligées (33).

Les services de soins de santé devraient suivre plus attentivement les patients traités avec de nouveaux médicaments, notamment dans des pathologies chroniques pour lesquelles des médicaments bien évalués et bien tolérés existent déjà, afin de repérer si l'utilisation de ces nouveaux médicaments est à l'origine d'effets indésirables nécessitant par exemple des hospitalisations.

La plupart des effets indésirables découverts entre 2004 et 2009 grâce aux études observationnelles et à l'analyse des essais cliniques (lire ci-dessus) sont des effets dits de type A :

- liés à l'action et à l'effet pharmacologique attendu du médicament ;
- d'incidence et de gravité dépendantes de la dose et des caractéristiques du patient qui reçoit le médicament.

Prendre en compte la classe thérapeutique de la substance médicamenteuse étudiée permet de construire un profil d'effets indésirables cohérent.

Et la prévention de ces effets passe d'abord par une prescription plus rationnelle des médicaments, d'où l'importance d'une information thérapeutique et d'une formation continue indépendantes et de qualité pour les professionnels de santé et les patients.

La rationalité de l'usage des médicaments dépend aussi des priorités et de l'organisation du système de santé et de la régulation du marché pharmaceutique.

Les effets indésirables sont subis par les patients : ils ont lieu dans la société et sont généralement détectés par les professionnels de santé, et confirmés ou non par les Centres de pharmacovigilance de proximité qui les analysent en tenant compte des circonstances cliniques et des connaissances pharmacologiques. La pharmacovigilance s'inscrit ainsi au cœur du système de santé. Elle ne doit pas être réduite à l'interaction, en termes d'échanges d'informations et de négociations à huis clos, entre les firmes et les agences.

Les agences nationales ont, grâce à leur proximité avec les professionnels de santé en termes de langue notamment, à leur position centrale au sein du système de santé, et surtout en raison de leur mission de protection de la santé publique, la responsabilité indéniable de développer les activités de vigilance dans leurs pays. Ces activités doivent notamment inclure :

- l'amélioration de la formation initiale et continue des soignants et l'amélioration du retour d'information des autorités sanitaires aux déclarants ;
- le développement de l'expertise indépendante en pharmacovigilance ;
- le suivi de l'usage des médicaments en termes quantitatifs et qualitatifs (g) ;
- la collaboration avec des centres universitaires ;
- un processus de décision plus transparent et plus réactif.

Ces activités doivent être menées en toute indépendance vis-à-vis des firmes pharmaceutiques afin d'en assurer la crédibilité. La transparence des données sur les effets indésirables des médicaments et du processus de décision est une obligation éthique vis-à-vis des patients et indispensable pour restaurer la confiance des citoyens (h).

Au niveau communautaire, le réseau European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP), en cours de constitution et comprenant plus de 90 centres de pharmacovigilance, a un rôle important à jouer pour :

- développer les stratégies épidémiologiques complémentaires à la notification spontanée ;
- pour créer un observatoire européen de l'utilisation des médicaments ;
- et pour construire un système de pharmacovigilance résolument orienté patients (i). Proactivité, indépendance, coopération et transparence totale devront en être les fondements.

### Organisation de la pharmacovigilance en Europe : vers une régression ?

Les récentes propositions de la Commission européenne ne prennent pas assez en compte l'évolution, ces dernières années, des sources de données

de pharmacovigilance. Les autorités de santé compétentes des États membres doivent être davantage responsabilisées en termes de pharmacovigilance proactive. Elles doivent établir des bases de données d'accès public sur la consommation de tous les médicaments dans leurs pays, et coordonner la réalisation d'études observationnelles indépendantes et de méta-analyses des résultats de l'ensemble des essais cliniques réalisés, y compris les essais cliniques non publiés.

Les propositions de la Commission européenne ne prévoient pas non plus de responsabiliser les États membres quant au suivi proactif de la consommation, de l'efficacité clinique et des effets indésirables des nouveaux médicaments.

- Quelques propositions de la Commission sont très inquiétantes (10,11) :
- la généralisation d'AMM plus précoces sous couvert de la réalisation de "plans de gestion des risques" (proposition d'article 21 bis de la réf. 1) ;
  - une mainmise encore plus importante des fabricants sur le recueil des données de pharmacovigilance concernant les produits qu'ils commercialisent (proposition d'article 102 de la réf. 10) et sur leur interprétation (j) ;
  - la suppression de l'obligation du financement public des activités de pharmacovigilance, qui est pourtant une activité d'intérêt public dont l'indépendance doit être garantie (propositions d'article 105 de la réf. 10 et d'article 67 paragraphe 3 de la réf. 11) (k) ;
  - un accès public restreint à la méga-base de données communautaires sur les effets indésirables des médicaments Eudravigilance (proposition d'article 24 de la réf. 11).

Avec un rôle prépondérant des firmes pharmaceutiques, les plans de "gestion" ou de "minimisation" des risques tels que prévus par la Commission européenne risquent d'être utilisés pour permettre mettre trop tôt sur le marché des médicaments trop peu évalués tout en rassurant la population, comme cela a été trop souvent le cas ces dernières années (l).

Les "plans de gestion des risques" qui doivent être mis en œuvre doivent être de véritables études de pharma-





covigilance proactives, pilotées par les autorités de santé compétentes, en collaboration avec des chercheurs académiques indépendants, et la firme intéressée, notamment pour assurer l'accès aux données brutes des essais cliniques et études observationnelles.

Ces plans devraient inclure :

- des études observationnelles non seulement sur les nouveaux médicaments, mais aussi sur l'ensemble d'une classe thérapeutique, les médicaments avec une balance bénéfices-risques incertaine, et les médicaments qui ont été utilisés hors indication ou ont fait l'objet de mésusage ;

- l'analyse approfondie des résultats de l'ensemble des essais cliniques concernant un médicament (méta-analyse cumulative), basée sur les données individuelles des participants (données brutes).

En somme, ces propositions de la Commission européenne, sont surtout centrées autour du médicament et donnent un rôle prépondérant au fabricant. Elles semblent avoir été élaborées pour garantir avant tout la "santé" du produit, pas celle des citoyens. Elles doivent être fortement amendées afin de permettre l'avènement d'une pharmacovigilance plus efficace.

**Joan-Ramon Laporte**

**Déclaration de liens d'intérêts\* :**

Joan-Ramon Laporte : « Je déclare ne pas avoir de liens d'intérêts qui puissent conduire à la mise en cause de mon indépendance. L'Institut Catalan de Pharmacologie (ICF) est une organisation liée au système public de santé et à l'université, financée à plus de 90% par des fonds publics. Moins de 10% du budget de l'ICF provient de contrats de recherche avec plusieurs compagnies pharmaceutiques, avec de claires clauses de transparence et de liberté de publication. »

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

**Notes**

**a-** Après l'infarctus, l'accident vasculaire cérébral et le cancer, avant le diabète, la maladie pulmonaire obstructive chronique et les accidents de la route.

**b-** Les procès qui ont lieu aux États-Unis d'Amérique permettent d'avoir accès aux notes internes des firmes. Elles montrent que, très souvent, les firmes ont connaissance des effets indésirables de leurs médicaments, mais tentent de les dissimuler le plus longtemps possible (réfs. 34 à 36).

**c-** Par exemple, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sera, en 2010, financée à plus de 80 % par les redevances des firmes pharmaceutiques (pourcentage en constante augmentation), ce qui la met en position de prestataire de service pour les firmes (réf. 37).

**d-** De nombreux États membres ont mis en place des Centres régionaux de pharmacovigilance (Espagne, France, Italie, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Royaume-Uni) ou disposent d'un Centre national de pharmacovigilance, souvent au sein de l'Agence du médicament (Belgique, Croatie, Estonie, Grèce, Luxembourg, etc.). Les patients peuvent aussi notifier les effets indésirables directement aux autorités au Danemark, en Italie, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni, en Suède, etc. (et, hors Europe, en Australie, au Canada, en Nouvelle-Zélande, etc.) (réf. 38).

**e-** Par exemple, si un médicament est responsable de 5% de tous les infarctus (incidence de 2 000 à 2 500 cas pour un million de personnes chaque année), il causera beaucoup plus de victimes qu'un autre médicament à l'origine de 50 % des cas d'agranulocytose (incidence de 5 cas pour un million de personnes chaque année).

**f-** Ce n'est pas le cas actuellement : un médicament peut obtenir une AMM dès qu'il est démontré qu'il est plus efficace qu'un placebo ou au moins aussi efficace qu'un autre traitement dans la même indication. Cette situation aboutit parfois à la mise sur le marché de nouveaux médicaments qui sont en réalité des régressions thérapeutiques. Ce fut le cas du rofecoxib (Vioxx®), un anti-inflammatoire qui n'était pas plus efficace que l'ibuprofène, mais présentait des risques cardiovasculaires graves (réf. 13).

**g-** Évaluer l'impact d'un effet indésirable nécessite de savoir combien de personnes ont été traitées, pendant combien de temps, si le médicament a été utilisé uniquement chez des groupes particuliers de patients (par exemple, personnes âgées), etc.

**h-** Les données sur les effets indésirables des médicaments sont des données scientifiques, cliniques, qui appartiennent au public.

**i-** À la date du 15 janvier 2010, l'ENCEPP a élaboré son code de conduite, qui précise les modalités des relations entre chercheurs et promoteurs afin de limiter les conflits d'intérêts, et la transparence et l'indépendance scientifique des études. Cependant, ce réseau vient d'être constitué et il est très hétérogène. À suivre (réf. 39).

**j-** Ce sont généralement les fabricants qui évaluent eux-mêmes la balance bénéfices-risques de leurs médicaments dans les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs) (proposition d'article 107 ter de la réf. 10). Les autorités de santé sont certes chargées d'évaluer ces rapports, mais souvent elles n'évaluent pas les données cliniques avec le détail nécessaire et se basent sur l'interprétation des cas effectuée par les firmes pharmaceutiques.

Par exemple, dès les premiers essais cliniques, des cas d'hépatotoxicité liés à la tétracycline ont été identifiés. L'agence américaine (Food and Drug Administration) a donc exigé du fabricant, Sanofi-Aventis, qu'il réalise une étude comparative avec amoxicilline + acide clavulanique (étude 3014). Selon les résultats d'une enquête menée par le Sénat américain en 2006, 1 800 médecins ont participé à cette étude. Ils étaient payés 400 US\$ par patient. Ils ont recruté 24 000 patients en 5 mois. Une inspection de routine menée par la FDA dans les centres participants à l'étude, en particulier dans ceux où 400 patients ou plus avaient été recrutés, a décelé de nombreuses irrégularités : recrutement de patients inexistant, données fausses sur un certain nombre de patients, graves lacunes d'information dans les fiches de données, etc. Plusieurs "chercheurs" ont été arrêtés et même emprisonnés. La FDA n'a pas informé les membres du comité d'experts qui devait se prononcer sur l'AMM de ce médicament sur ces irrégularités, et le comité a voté 10 à 1 en faveur de la commercialisation de la tétracycline. Moins d'un an après, le premier cas d'hépatotoxicité grave a été notifié à l'FDA, et dans les mois suivants 10 cas additionnels ont été notifiés. La réaction de l'FDA a consisté à citer l'étude 3014 comme garantie de sécurité du médicament. En décembre 2006, 53 cas d'hépatotoxicité avaient été notifiés à l'FDA, dont 4 mortels (réf. 40).

**k-** La réglementation de 2004 avait renforcé l'indépendance et les moyens dévolus à la pharmacovigilance en exigeant son financement public : « les activités liées à la pharmacovigilance (...) bénéficient d'un financement public suffisant à la hauteur des tâches confiées » (article 67.4 de la réf. 41).

**l-** Par exemple, le rimonabant (ex-Acomplia®), commercialisé comme amaigrissant, augmente le risque de suicides. Les agences européennes se sont d'abord limitées à la mise en place d'un "plan de gestion des risques", et ce n'est qu'après environ 2 ans de commercialisation que le rimonabant a été retiré du marché. L'agence étatsunienne (Food and Drug Administration) avait d'emblée refusé d'autoriser ce médicament en raison des suspicions quant à ses risques au regard de son évaluation initiale (réf. 42).

**Références**

- 1- Zed PJ et coll. "Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study" *Can Med Assoc J* 2008 ; **178** : 1563-9.
- 2- Winterstein AG et coll. "Preventable drug-related hospital admissions" *Ann Pharmacother* 2002 ; **36** : 1238-4.
- 3- Trinh-Duc A et coll. "Admissions des sujets âgés aux Services d'Accueil des Urgences pour effets indésirables médicamenteux" *Thérapie* 2007 ; **62** : 437-41.
- 4- Lagnaoui R "Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability" *Eur J Clin Pharmacol* 2000 ; **56** : 181-6.
- 5- Lazarou J et coll. "Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies" *JAMA* 1998 ; **279** : 1200-5.
- 6- ISDB "Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance" Janvier 2005 : 16 pages. Téléchargeable sur : [www.isdbweb.org/pag/berlin\\_dec.php](http://www.isdbweb.org/pag/berlin_dec.php).
- 7- Hazell L et Shakir SAW "Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review" *Drug Saf* 2006 ; **29** : 385-96.
- 8- Belton KJ, The European Pharmacovigilance Research Group "Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union" *Eur J Clin Pharmacol* 1997 ; **52** : 423-7.
- 9- Carpentier D et coll. "Drug review deadlines and safety problems" *N Engl J Med* 2008 ; **358** : 1354-1361.
- 10- Proposition de Directive disponible ici : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0665:FIN:FR:PDF>
- 11- Proposition de Règlement disponible ici : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0664:FIN:FR:PDF>
- 12- Prescrire Rédaction "Benfluorex : de plus en plus de valvulopathies notifiées" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (314) : 912.
- 13- Topol EJ. "Failing the public health - rofecoxib, Merck, and the FDA" *N Engl J Med* 2004 ; **351** : 1707-9.
- 14- Ravdin PM et coll. "The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States" *N Engl J Med* 2007 ; **356** : 1670-4.
- 15- Kumle M "Declining breast cancer incidence and decreased HRT use" *Lancet* 2008 ; **372** : 608-10.
- 16- Beral V, Banks E et Reeves G "Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy" *Lancet* 2002 ; **360** : 942-4.

- 17-** Antman EM et coll. "Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association" *Circulation* 2007 ; **115** : 1634-42.
- 18-** Graham DJ "COX-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk: the seduction of common sense" *JAMA* 2006 ; **296** : 1653-6.
- 19-** Whittington CJ et coll. "Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data" *Lancet* 2004 ; **363** : 1341-5.
- 20-** Brent Richards J et coll. "Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture" *Arch Intern Med* 2007 ; **167** : 188-94.
- 21-** Douglas IJ et Smeeth L "Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study" *BMJ* 2008 ; **337** : 616.
- 22-** Strippoli GFM et al. "Haemoglobin targets: we were wrong, time to move on" *Lancet* 2007 ; **369** : 346-50.
- 23-** Singh S, Loke YK et Furberg CD "Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis" *JAMA* 2008 ; **300** : 1439-50.
- 24-** Fleming TR "Identifying and addressing safety signals in clinical trials" *N Engl J Med* 2008 ; **359** : 1400-2.
- 25-** US Food and Drug Administration "Information for Healthcare Professionals: Suicidal Behavior and Ideation and Antiepileptic Drugs" FDA alert 31 January 2008 updated 16 December 2008. Téléchargeable sur <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100192.htm> : 5 pages.
- 26-** Nissen SE et Wolski K "Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes" *N Engl J Med* 2007 ; **356** : 2457-71.
- 27-** Cummings SR, Schwartz AV et Black DM "Alendronate and atrial fibrillation" *N Engl J Med* 2007 ; **356** : 1895-6.
- 28-** Argovnik LE et coll. "Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures" *Can Med Assoc J* 2008 ; **179** : 319-26.

- 29-** Yang Y-Y et coll. "Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture" *JAMA* 2006 ; **296** : 2947-53.
- 30-** Laporte J-R et coll. "Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents" *Drug Saf* 2004 ; **27** : 411-20.
- 31-** Ibáñez L et coll. "Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs" *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; **23** : 235-42.
- 32-** ISDB "Déclaration de Paris sur le progrès thérapeutique dans le domaine des médicaments" Novembre 2001 : 12 pages. Téléchargeable sur : [www.isdbweb.org/pag/therapeutic\\_dec.php](http://www.isdbweb.org/pag/therapeutic_dec.php).
- 33-** Garattini S et Chalmers I "Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs" *BMJ* 2009 ; **338** : b1025.
- 34-** Prescrire Rédaction "Comment éviter les prochaines affaires Vioxx<sup>®</sup>" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (259) : 222-5.
- 35-** Prescrire Rédaction "Effets indésirables métaboliques de l'olanzapine : procès en cascade aux États-Unis" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (293) : 224-6.
- 36-** McGoey L et Jackson E "Seroxat and the suppression of clinical trial data: regulatory failure and the uses of legal ambiguity" *J. Med Ethics* 2009 ; **35** : 107-12.
- 37-** Pharma times "EMA expects 2010 fee revenues to rise 12 %" Décembre 2009 ; Site internet : [www.pharmatimes.com](http://www.pharmatimes.com).
- 38-** Blenkinsopp A et coll. "Patient reporting of suspected adverse drug reactions : a review of published literature and international experience" *Br J Clin Pharmacol* 2006 ; **63** (2) : 148-56.
- 39-** European Medicines Agency "The ENCePP Code of Conduct for scientific independence and transparency in the conduct of pharmacoepidemiological and pharmacovigilance studies - Draft for public Consultation London" 13 November 2009 Ref. EMEA/489873/2008. Téléchargeable sur [www.encepp.eu](http://www.encepp.eu) : 17 pages.
- 40-** Del Favero A. "La vicenda del Ketek" *Informazioni sui Farmaci* 2007 ; **31** : 29-30.
- 41-** Règlement (CE) 726/2004 disponible ici : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:FR:PDF>
- 42-** Prescrire Rédaction "Rimonabant : suspension d'AMM annoncée, enfin !" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (302) : 897.



L'Institut Catalan de Farmacologie, fondation à but non lucratif, a été créé en 1998 à Barcelone, Espagne. Plus de 50 personnes y travaillent, en coopération avec le Service de Pharmacologie Clinique de l'Hôpital Universitaire du CHU Vall d'Hebron (Institut Català de la Salut) et le Département de Pharmacologie et Thérapeutique de l'Université Autonome de Barcelone (UAB). L'objectif principal de l'Institut Catalan de Pharmacologie est la promotion de l'usage raisonné des thérapeutiques. L'Institut Catalan de Pharmacologie centralise les notifications d'effets indésirables des médicaments pour l'ensemble de la Catalogne et diffuse une information thérapeutique indépendante aux professionnels de santé avec le bulletin indépendant Butlletí Groc, membre de l'International Society of Drug Bulletins. Plus de renseignements sur [www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es).