

Vérité santé

Les grands débatS

Prescrit aux femmes lors de la ménopause, l'Agréal® entraînait des effets secondaires neurologiques ou psychiatriques. Il a fallu près de trente ans pour s'en apercevoir.

Les personnages photographiés ne sont pas concernés par le sujet de l'article.



Affaire Agréal®

Enquête sur un fiasco de notre système de santé

Pendant 30 ans

On a prescrit aux femmes un médicament dangereux

Des centaines de milliers de femmes ont pris de l'Agréal® pour lutter contre les bouffées de chaleur. Aujourd'hui, alors que ce médicament vient d'être retiré du marché, elles sont nombreuses à subir les effets négatifs liés à leur traitement.

Sur les forums de discussion, les témoignages de femmes affluent. "Huit mois de calvaire" pour l'une, "des tremblements incontrôlés dans tout le corps" pour l'autre ou encore "l'envie de mourir". Chez Thérèse, Mireille ou Monique, l'Agréal® a laissé des traces. Parfois indélébiles. Mireille a subi une intervention au cerveau pour soigner ses tremblements. Elle boite, ne peut plus écrire, connaît des problèmes d'équilibre.

L'Agréal® était prescrit chaque année en France à plus de 200 000 femmes ménopausées afin de lutter contre les bouffées de chaleur. Son retrait du marché - fin octobre, près de trente ans après sa commercialisation - sonne pour bon nombre d'entre elles la fin d'un cauchemar. Trente ans pour mesurer les dégâts provoqués par un médicament ! Cela pose beaucoup de questions sur la fiabilité de notre système de santé. À commencer par le bien-fondé de la mise sur le marché de cette molécule, en 1979.

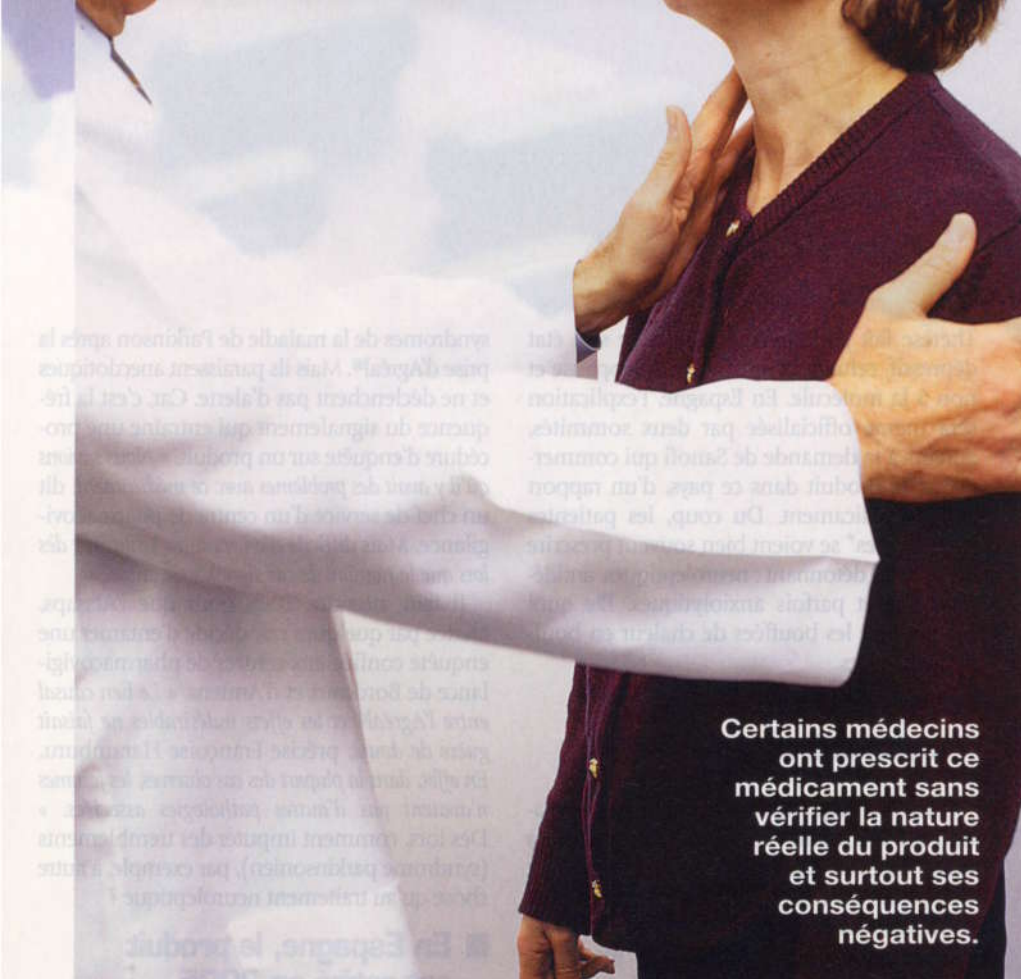
L'Agréal® n'est pas un médicament anodin mais un dérivé du Dogmatil®, neuroleptique découvert en 1965 et qui, par la suite, a été repris par le laboratoire Sanofi, ce qui a largement contribué à son succès. Les neuroleptiques traitent certaines maladies psychiatriques comme la schizophrénie. Le Dogmatil® déborde vite de son indication principale pour être massivement promu durant les années 70 pour une indication floue, celle des troubles "psychosomatiques", qui s'étend du mal de dos jusqu'à l'ulcère à l'estomac.

■ Un dérivé d'un... neuroleptique !

On s'aperçoit alors qu'il agit sur le système hormonal et provoque une hyperprolactinémie - production excessive par une petite glande du cerveau (hypophyse) d'une hormone normalement sécrétée chez la femme allaitante - entraînant un gonflement des seins. De là à le prescrire chez les femmes qui se plaignent d'un tour de poitrine insuffisant, il n'y a qu'un pas à faire que certains médecins - en dehors de toute recommandation officielle - n'hésitent pas à franchir. « Mais ce que le laboratoire a imaginé était peut-être encore plus redoutable, dit Philippe Pignarre, ancien directeur de la communication d'un laboratoire français. Il a légèrement modifié la molécule pour la proposer sous le nom d'Agréal®, dans le traitement des bouffées de chaleur. » Vieille pratique pharmaceutique qui consiste à changer la formule d'une molécule à succès pour la recycler dans une indication nouvelle. Un marché non négligeable puisque - rien qu'en France - 4 à 5 millions de femmes sont potentiellement concernées. L'Agréal®, fortement concurrencé

En France,
le marché
potentiel de
l'Agréal®,
c'était de 4
à 5 millions
de femmes.





Certains médecins ont prescrit ce médicament sans vérifier la nature réelle du produit et surtout ses conséquences négatives.

F. PARSA / ZEFA / CORBIS

Les dates clés de l'affaire Agréal®

- **1965** : découverte du Dogmatil®, un neuroleptique dont sera dérivé l'Agréal®.
- **Années 70** : le Dogmatil® déborde de son indication principale pour être prescrit contre les troubles psychosomatiques.
- **1979** : mise sur le marché de l'Agréal®.
- **2002** : des études américaines mettent en avant les risques de cancer liés au THS, l'Agréal® retrouve une seconde jeunesse.
- **2005** : l'Afssaps entame une enquête sur l'Agréal® confiée aux centres de pharmacovigilance de Bordeaux et d'Amiens.
- **Mai 2005** : l'Agréal® est retiré du marché en Espagne.
- **Octobre 2007** : l'Agréal® est retiré du marché en France.

par les traitements hormonaux substitutifs (THS), connaît un succès limité. Mais, à partir de 2002, le vent tourne avec la publication d'études américaines mettant en avant des risques de cancer liés aux THS. Le médicament retrouve une seconde jeunesse. Grünenthal, filiale d'une société allemande, qui en a repris la commercialisation entre-temps, voit son chiffre d'affaires doubler en deux ans.

Grünenthal informe les généralistes via son réseau de visite médicale. Mais, première incohérence dans ce dossier, il ne précise pas qu'il s'agit d'un neuroleptique. Certains médecins prescrivent donc un traitement contre les bouffées de chaleur sans vérifier sur le Vidal (NDLR : la bible des médicaments) la nature réelle du produit et surtout ses conséquences négatives. Or l'Agréal® peut avoir des effets secondaires redoutables : dyskinésies tardives (mouvements incontrôlés de la bouche, de la langue, voire de tout le corps), syndromes parkinsoniens (tremblements), rigidité, dépression à l'arrêt du traitement.

En pratique, les généralistes ne font souvent que renouveler les prescriptions initiées par les gynécologues. Mais, deuxième incohérence, les gynécologues ne reçoivent pas d'information

sur le produit. Grünenthal ne les visite pas. Interrogé, le laboratoire botte en touche. « Nous n'avons été qu'exploitant, répond le service communication. Voyez Sanofi, ce sont eux qui gèrent la crise. » Difficile pourtant d'imputer sa propre politique commerciale à la multinationale française.

■ Pour le labo, il n'y avait aucun danger

Selon des sources internes, Grünenthal justifierait sa position ainsi : l'Agréal® était prescrit à des doses plus faibles qu'un neuroleptique. Il ne présentait donc pas de danger. « C'est un argument fallacieux, dit Françoise Haramburu, chef du service de pharmacovigilance de l'hôpital de Bordeaux. Un neuroleptique peut provoquer des effets secondaires quelles que soient les doses utilisées. » Pour autant, dit-elle, cela n'exonère pas les médecins de leur responsabilité car « l'information "neuroleptique" figure en toutes lettres dans le Vidal. Aucun médecin n'aurait dû l'ignorer. »

Pourtant, les faits sont là. La plupart des médecins, ne connaissant pas les propriétés de l'Agréal®, n'ont pas fait le lien avec les effets négatifs provoqués par le traitement. Lorsque

« L'efficacité modérée d'Agréal® ne compense pas les risques d'effets indésirables psychiatriques et neurologiques potentiellement irréversibles pour certains ».

Agence européenne du médicament, 21 juillet 2007.

Soyez toujours vigilant !

Prendre un médicament quel qu'il soit n'est jamais un geste anodin. Tout médicament est potentiellement dangereux. Il contient une molécule qui représente sa substance active et un excipient dont le rôle est juste de faciliter son absorption. Des réactions imprévisibles (comme des allergies...) peuvent parfois survenir et le risque augmente encore si votre ordonnance comporte plusieurs prescriptions car des interactions médicamenteuses à l'origine de complications sont possibles. Ayez toujours le réflexe de lire attentivement la notice où sont précisés la posologie, les effets indésirables, les contre-indications... et ce davantage encore si vous êtes partisan de l'automédication. Toute anomalie au cours d'un traitement doit être impérativement signalée sans délai à votre médecin traitant. Dr M. L.-R. ■

Thérèse fait part à son médecin de son état dépressif, celui-ci l'impute à la ménopause et non à la molécule. En Espagne, l'explication sera même officialisée par deux sommités, auteurs à la demande de Sanofi qui commercialise le produit dans ce pays, d'un rapport sur le médicament. Du coup, les patientes "dépressives" se voient bien souvent prescrire un cocktail détonnant : neuroleptiques, antidépresseurs et parfois anxiolytiques. De quoi transformer les bouffées de chaleur en bouffées délirantes.

■ Seuls 5 % des effets secondaires sont signalés

Autre conséquence du manque d'information sur le produit : le faible nombre d'effets indésirables signalés aux autorités de santé. Le système de pharmacovigilance français est performant. Mais que faire si les médecins ne remontent pas les informations jusqu'aux centres dédiés à cette tâche ? Or, ils le font rarement. Concernant l'Agréal®, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) note qu'« en vingt-sept ans, 226 cas de survenue d'un effet indésirable chez un patient traité ont été rapportés ». Mais ce chiffre prend une autre dimension quand on sait que 5 % seulement des effets secondaires sont signalés.

Le Vidal de 1982 indique brièvement que « les effets secondaires de l'Agréal® sont ceux des neuroleptiques ». Et très tôt, plusieurs rapports, français ou étrangers, décrivent l'apparition de

syndromes de la maladie de Parkinson après la prise d'Agréal®. Mais ils paraissent anecdotiques et ne déclenchent pas d'alerte. Car, c'est la fréquence du signalement qui entraîne une procédure d'enquête sur un produit. « Nous savions qu'il y avait des problèmes avec ce médicament, dit un chef de service d'un centre de pharmacovigilance. Mais difficile d'en mesurer l'ampleur dès lors que le nombre de cas signalés est faible. »

Il faut attendre 2005 pour que l'Afssaps, alertée par quelques cas, décide d'entamer une enquête confiée aux centres de pharmacovigilance de Bordeaux et d'Amiens. « Le lien causal entre l'Agréal® et les effets indésirables ne faisait guère de doute, précise Françoise Haramburu. En effet, dans la plupart des cas observés, les femmes n'avaient pas d'autres pathologies associées. » Dès lors, comment imputer des tremblements (syndrome parkinsonien), par exemple, à autre chose qu'au traitement neuroleptique ?

■ En Espagne, le produit est retiré en 2005

Dans le même temps, l'Espagne, alertée par des cas de dépression, a, elle aussi, entrepris une enquête. La décision ne se fait pas attendre. En mai 2005, le produit est retiré du marché. Sanofi reste pourtant sur ses positions : « Le traitement est sûr et efficace ». L'Agréal® est commercialisé dans cinq autres pays européens¹. Certains d'entre eux (France, Italie, Portugal) ont décidé de procéder à une réévaluation du produit. Celle-ci aboutit au maintien sur le marché du médicament.

La France, comme les autres, estime que les avantages du traitement l'emportent sur les inconvénients. L'Afssaps note que « le bénéfice dans le traitement des bouffées de chaleur est confirmé pour les femmes dont la qualité de vie était altérée par ces symptômes et qui ne pouvaient pas prendre de traitement hormonal substitutif² ».

Elle apporte toutefois deux modifications. D'une part, nécessité de renforcer les informations sur les effets indésirables du médicament. La nouvelle notice devra stipuler les effets neuropsychiques du traitement. D'autre part, limitation du traitement à trois mois. « Les effets neurologiques graves surviennent au-delà de trois mois », se justifie Carmen Kreft-Jaïs, directrice nationale de la pharmacovigi-

lance à l'Afssaps. En coulisses pourtant, les dents grincent. « C'est la pire des décisions qu'on pouvait prendre, s'emporte un pharmacologue. Quand une femme a des bouffées de chaleur, ce n'est pas pour trois mois. »

■ La plupart des études datent des années 80

Beaucoup perçoivent cette décision comme une demi-mesure. La revue *Prescrire*, destinée aux professionnels de santé, la qualifie de "lamentable"³. Mais ce médicament est-il vraiment efficace ? Après avoir analysé les études cliniques menées avec ce produit, *Prescrire* estime que cela n'a pas été démontré. La plupart des études datent des années 80, voire au-delà. Une époque où l'on n'était pas suffisamment regardant sur la rigueur des tests menés avec les médicaments.

Mais l'Agence européenne du médicament (EMA) va confirmer l'analyse de *Prescrire*. À la demande de la Commission européenne, l'EMA procède à son tour à une réévaluation du dossier. Le 21 juillet 2007, la sentence tombe : la balance bénéfice/risque est défavorable à l'Agréal®. Le comité scientifique de l'EMA estime "que l'efficacité modérée d'Agréal® ne compense pas les risques d'effets indésirables psychiatriques et neurologiques potentiellement irréversibles pour certains". Le médicament est retiré du marché européen.

■ Une centaine d'Espagnoles ont déjà porté plainte

Pour Thérèse, c'est un soulagement : « Je me battais depuis des mois pour que les dangers de l'Agréal® soient reconnus. » Cette femme active et bien dans sa peau, s'est vu prescrire le traitement en 2004. Huit mois d'enfer avec « crises de larmes, tristesse profonde, nausées. » Huit mois avant de faire le lien entre le médicament et son état. Car son médecin ignore tout. Le sevrage, comme pour tant d'autres femmes⁴, tourne au cauchemar « insomnies, épuisement, migraines. »

Thérèse, qui livre son témoignage sur des forums de discussions sur Internet, est rejointe par des dizaines de femmes aux expériences similaires. La parole se libère. Son flot grossit avec l'annonce des procès espagnols. Plus



De nombreuses femmes envisagent d'intenter une action en justice pour obtenir réparation.

d'une centaine de patientes ont porté plainte, au civil comme au pénal. La justice analyse chaque cas. Elle refuse certains dossiers, en accepte d'autres. Ainsi, plusieurs femmes ont déjà été indemnisées.

En France, l'Association française des victimes de médicaments (AAVAM) fait du tri dans les dossiers qui s'accumulent. « Deux types d'effets secondaires se distinguent, explique son président, Georges Alexandre Imbert. Les dyskinésies faciales et les dépressions. » L'association envisage une action groupée en dommages et intérêts contre Sanofi-Grünenthal. Affaire à suivre.

GUY HUGNET ■

- 1- Belgique, France, Italie, Luxembourg, Portugal.
- 2- Afssaps, communiqué du 20 avril 2006.
- 3- *Prescrire*, 1^{er} novembre 2006.
- 4- L'Afssaps recommande de ne pas arrêter brutalement le traitement.

"Nous savions qu'il y avait des problèmes avec ce médicament".

Un chef de service d'un centre de pharmacologie.