

Échec de la réglementation des médicaments au Canada Le cas du Diane-35

par Barbara Mintzes

Action pour la protection de la santé des femmes, octobre 2004

Résumé

Si la réglementation des médicaments d'ordonnance a pour but d'en promouvoir l'usage sécuritaire, efficace et éclairé et de protéger la santé publique, on peut affirmer qu'au Canada, les cinq années qui ont suivi l'approbation initiale du Diane-35 (acétate de cyprotérone et éthinylœstradiol) aboutissent à un constat d'échec. L'analyse des raisons expliquant cet échec permet de démontrer pourquoi il est nécessaire d'apporter des changements à la réglementation fédérale en matière de médicaments au Canada.

Le présent document couvre une période débutant avec le dépôt de la demande préalable à la mise en marché du Diane-35 et s'étendant sur les cinq premières années ayant suivi son approbation. L'auteure a mené une analyse approfondie de tous les essais déposés par le fabricant auprès de Santé Canada dans le but de faire approuver son produit. Elle a également analysé toutes les études ayant été publiées par la suite, dans le but de mettre en lumière les éléments à l'appui des décisions prises avant et après l'approbation du Diane-35.

On constate que le traitement du dossier a évolué de manière radicale au cours de la période à l'étude. La prudence manifestée au cours des étapes préliminaires de l'évaluation s'est transformée en une attitude de laisser-aller aux premières étapes de la mise en marché, puis a refait surface par suite des critiques exprimées par la population et les médias. À l'origine, Santé Canada avait refusé d'approuver le Diane-35 en raison de craintes liées à son innocuité; il en a plus tard restreint l'usage afin de limiter l'exposition de la population au produit. Or, en raison des lacunes en matière d'application des règlements et de surveillance, les critères limitatifs adoptés n'ont pas atteint les résultats escomptés. De plus, Santé Canada n'a pas réussi à faire respecter les restrictions s'appliquant à la publicité du Diane-35, ce qui constitue un second échec sur le plan de la réglementation. Le Diane-35 a fait l'objet de vastes campagnes de publicité auprès de la population canadienne, et ce, en dépit des lois qui interdisent formellement ce type de promotion.

Introduction

L'annonce publiée dans la revue *Healthy Woman* montre une jeune fille âgée de 15 ou 16 ans. Sa peau est superbe et son sourire radieux. « Diane-35. Informez-vous auprès de votre médecin ou de votre dermatologue », lance le titre. Dans la version télévisée de cette pub, des jeunes filles se pavanent devant un miroir en faisant tourner des ombrelles au son d'une musique pop entraînante.

Le Diane-35 est un produit mixte composé de deux hormones : l'acétate de cyprotérone et l'éthinylœstradiol. L'acétate de cyprotérone est un progestatif qui contre l'action de

l'androgène, une hormone mâle. En fortes doses, il sert à combattre le cancer de la prostate. L'éthinylœstradiol est un œstrogène présent dans la plupart des contraceptifs oraux.

La publicité des médicaments d'ordonnance est interdite au Canada, à l'exception de l'affichage « du nom, du prix et de la quantité ». Pourtant, le fabricant du Diane-35, Berlex, n'a pas hésité à faire la promotion à grande échelle de son produit à la télévision, dans les autobus et les toilettes pour femmes des collèges et universités, ainsi que dans les revues distribuées dans les salles d'attente des cabinets médicaux.

Une innocuité controversée

C'est en Europe que le Diane, un produit semblable au Diane-35 mais contenant un taux supérieur d'œstrogènes, a d'abord été approuvé en 1978; la vente du Diane-35 y est autorisée depuis 1985. Le produit a également été mis en marché dans les pays d'Asie et d'Amérique latine comme contraceptif et comme traitement contre l'acné. Au Canada, l'autorisation de mise en marché du Diane-35 a été accordée en 1998. La FDA n'a quant à elle jamais approuvé la vente de ce médicament aux États-Unis.

À la fin de 1994, l'instance de réglementation pharmaceutique allemande entreprenait une étude sur l'innocuité du Diane-35, après le décès, des suites d'un cancer du foie, d'une femme qui avait utilisé ce produit comme contraceptif pendant 14 ans^{1 2}. Au terme de cette étude, on a restreint l'indication du Diane-35, d'abord en Allemagne puis dans les autres pays d'Europe et en Malaisie, à un usage de deuxième intention pour traiter les cas graves d'acné chez les femmes présentant des symptômes de déséquilibre hormonal (« androgénisation », ou excès d'hormones mâles). Les autorités allemandes n'ont pas démontré hors de tout doute que le Diane-35 pouvait provoquer le cancer du foie, mais des analyses sur des animaux et des tests de laboratoire étayaient cette hypothèse. On sait que le progestatif présent dans le Diane-35, la cyprotérone, est toxique pour le foie chez l'être humain, notamment lorsqu'il est administré en fortes doses et pendant de longues périodes³. Il existe des contraceptifs oraux plus sûrs que celui-ci, de même que des traitements de première intention contre l'acné relativement inoffensifs, dont le peroxyde de benzoyle ou certains antibiotiques topiques et oraux.

Au Canada, le Diane-35 n'a été approuvé qu'en tant que traitement de deuxième intention pour les cas graves d'acné s'accompagnant de signes d'androgénisation et réfractaires à d'autres produits comme les antibiotiques oraux. Ces restrictions sont analogues à celles qu'impose la réglementation européenne.

Le processus d'approbation du Diane-35 au Canada

Santé Canada a approuvé la mise en marché du Diane-35 en 1998. Vingt ans plus tôt, le Diane, un produit mixte composé d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol, faisait son apparition sur le marché européen. Le seul élément qui distingue ces deux produits est le taux d'œstrogènes : le Diane-35 procure 35 microgrammes d'éthinylœstradiol par jour, alors que le Diane en procure 50. La décision prise par Shering, la société mère de Berlex en Allemagne, de réduire la quantité d'œstrogènes est conforme à la tendance qui prévalait dans les années 70 et au début des années 80. Les fabricants avaient découvert

qu'en réduisant le taux d'œstrogènes des contraceptifs oraux, on améliorerait l'innocuité des produits et limitait leurs effets secondaires sans nuire à leur efficacité.

Lorsque le gouvernement canadien a approuvé l'usage du Diane-35, en 1998, l'éthinylestradiol était déjà présent dans de nombreux contraceptifs oraux et l'acétate de cyprotérone était administré en fortes doses comme traitement contre le cancer de la prostate. Toutefois, le Diane-35 était une nouvelle association d'ingrédients déjà existants; les populations visées par chacun des deux types de produits à base de cyprotérone différaient, à savoir les jeunes femmes dans un cas et les hommes âgés dans l'autre. Les arguments en faveur d'un examen exhaustif de la demande déposée par Berlex en vue de la mise en marché du Diane-35 au Canada étaient donc fondés.

Au Canada, les décisions relatives à l'approbation des médicaments se prennent à huis clos, sans que la population puisse participer au processus ou accéder à l'information sur laquelle se fondent ces jugements. Quiconque souhaite consulter les documents pertinents doit déposer une demande officielle d'accès à l'information, à l'exception du fabricant et de Santé Canada. Santé Canada transmet ces demandes au fabricant; la décision de divulguer ou non ces données appartient à ce dernier. En cas de refus, il est possible de contester la décision, mais le processus peut entraîner des délais importants⁴.

Nous avons obtenu copie de tous les rapports sommaires sur les essais de phase III grâce à une demande d'accès à l'information. La CBC avait déjà réussi à les obtenir par la même voie en vue de la réalisation d'un documentaire télé sur le Diane-35; certaines sections clés de ces documents sont affichés dans son site Web⁴.

La première demande d'approbation présentée par Berlex en vue de la mise en marché du Diane-35 remonte à 1993; elle avait alors été refusée. Le fabricant a déposé une deuxième demande en 1996. Les évaluateurs de Santé Canada ont de nouveau exprimé certaines inquiétudes à l'égard des risques éventuels associés au produit et refusé de l'approuver tant que le fabricant n'aurait pas fourni de données supplémentaires. La raison principale ayant motivé ce refus, ont-ils précisé, concernait le risque accru de cancer du foie⁵. En 1997, Berlex a déposé de nouvelles données et la mise en marché du Diane-35 a été avalisée en avril 1998.

Les données supplémentaires fournies par Berlex ont été présentées sous forme de manuscrit; on y divulguait les résultats d'une étude cas-témoin sur le taux de cancer du foie chez les femmes prenant des contraceptifs oraux. Selon ces données, l'exposition à la cyprotérone n'augmenterait pas le risque de cancer du foie. Toutefois, dans la version publiée de cette même étude, on note que la majorité des résultats relatifs à la cyprotérone avaient en fait été combinés à ceux de la

⁴ Il est possible, pour les organismes de réglementation pharmaceutique, d'exercer leur rôle de manière plus transparente que celle-ci. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration affiche dans son site Web les rapports d'évaluation, y compris les rapports d'essais non publiés déposés par le fabricant et les commentaires des évaluateurs. Les audiences du comité consultatif sont publiques et leur compte-rendu intégral est affiché dans le site Web de la FDA. Lorsque certains renseignements sont absents du site Web, c'est la FDA qui se charge de répondre directement aux demandes d'accès à l'information (c'est-à-dire sans avoir à obtenir la permission du fabricant), habituellement dans un délai de deux à trois semaines.

médroxyprogestérone, un progestatif qui, selon les études, n'agit que très faiblement sur l'ADN des cellules hépatiques, et à ceux d'un troisième progestatif⁶. Les données portant uniquement sur la cyprotérone étaient très limitées et n'avaient pas été ajustées en fonction de la durée de l'exposition. Or, le moment et la durée de l'exposition à une substance cancérogène sont des facteurs pouvant avoir un effet appréciable sur les risques. Il se peut que Santé Canada ait reçu des détails supplémentaires qui n'ont pas été divulgués dans le rapport publié par la suite; les documents obtenus grâce à notre demande d'accès à l'information ne contenaient qu'un résumé incomplet.

Malgré tout, les fonctionnaires de Santé Canada n'ont pas écarté les données expérimentales confirmant la génotoxicité de la cyprotérone. Dans une note de service datée de juillet 1997, on relève qu'il a été démontré que la cyprotérone agit sur les cellules hépatiques et que d'autres progestatifs couramment utilisés ne produisent pas de changements génotoxiques de cet ordre. Les auteurs de la note font la mise en garde suivante : « Jusqu'à ce qu'on ait entièrement résolu la question des conséquences liées à la formation d'adduits dans le foie, l'indication thérapeutique du Diane-35 devrait se limiter à la population susceptible de bénéficier le plus de cette drogue⁷. » Voilà les arguments sur lesquels repose la décision de restreindre l'usage du médicament aux cas graves d'acné chez la femme, réfractaires à tout autre traitement.

Les études présentées à Santé Canada

L'encadré ci-dessous donne un aperçu des types d'analyses que doit présenter un fabricant à Santé Canada lorsqu'il dépose sa demande d'approbation d'un nouveau médicament. Les études visant à démontrer l'efficacité d'un produit sont appelées « essais de phase III ». Il s'agit d'essais cliniques servant à vérifier l'efficacité du produit en rapport avec l'usage approuvé, selon la ou les doses prévues en vue de sa mise en marché, et qui portent sur des cohortes de patients relativement importantes.

Quels types d'essais relatifs à l'innocuité et à l'efficacité faut-il mener en vue de demander une autorisation de mise en marché?

Au moment de déposer une demande d'approbation d'un médicament, les fabricants doivent présenter un ensemble d'études sur son innocuité et son efficacité.

- Des **tests de laboratoire**, pour évaluer l'action du médicament sur les cellules et les tissus.
- Des **études expérimentales sur des animaux**, pour étudier la toxicité à court et à long terme d'une substance, ses effets physiologiques, ses propriétés cancérigènes, son action sur la reproduction et sur les taux d'anomalies congénitales.
- Des **essais de phase I sur des sujets sains**, des études restreintes et de courte durée visant à analyser l'action du médicament sur l'organisme humain, notamment la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, l'innocuité du produit et son action sur un ensemble de fonctions physiologiques.
- Des **essais de phase II**, pour comparer les effets de différentes doses chez des groupes plus ou moins restreints de patients souffrant de l'affection que l'on veut traiter. Ce sont les premières mesures de l'efficacité chez l'être humain; ils servent en outre à approfondir l'analyse de son innocuité.
- Des **essais de phase III**, menés auprès de larges groupes de patients souffrant de l'affection que l'on veut traiter. Ils servent à tester le médicament en fonction des doses approuvées et visent à reproduire le plus fidèlement possible les conditions dans lesquelles on dispense habituellement les soins.
- Des **essais de phase IV**. Il peut arriver qu'un organisme de réglementation exige d'un fabricant qu'il mène des études de suivi une fois le médicament mis en marché.

Les essais de phase III sur le Diane-35

Le fabricant Berlex a présenté à Santé Canada cinq essais de phase III sur le Diane-35 qu'il estimait être « décisifs », ou de très grande portée, au regard de sa demande d'autorisation de mise en marché. Trois de ces essais étaient des études contrôlées randomisées^b à double insu^c. Les deux autres étaient des essais « ouverts » dans lesquels les femmes et leurs médecins connaissaient le traitement : un essai contrôlé randomisé et un essai portant uniquement sur des utilisatrices de Diane-35. Ce dernier n'était pas assorti d'un groupe témoin auquel on aurait donné un autre traitement ou un placebo.

La méthode dite à double insu constitue un aspect essentiel de tout protocole expérimental, pour éviter de fausser la validité des résultats; ici, ni les sujets ni les médecins ne connaissent le traitement administré. Elle permet, par exemple, de neutraliser le sentiment d'espoir que peut susciter un nouveau traitement ainsi que les variations subtiles dans l'attitude du médecin à l'endroit d'un patient à qui l'on administre un nouveau médicament, par rapport à un autre qui reçoit un placebo ou un ancien traitement. La méthode à double insu permet aussi de veiller à ce que les jugements concernant l'issue du traitement ne sont pas faussés. La randomisation est une méthode tout aussi importante; elle permet de réduire toute erreur systématique pouvant survenir entre les patients recevant des traitements différents.

^bUn essai « randomisé » est un essai dans lequel tous les patients ayant accepté de participer ont une chance égale d'être choisis pour l'un ou l'autre des groupes à l'étude ou l'autre.

^c Un essai « à double insu » est un essai dans lequel ni les patients ni les médecins qui les traitent ou les évaluent connaissent le traitement qui leur est assigné.

Par conséquent, parmi les cinq essais de phase III « décisifs » présentés à Santé Canada, ceux qui étaient susceptibles de fournir les données les plus fiables sur l'efficacité des résultats sont les trois essais contrôlés randomisés à double insu.

Les essais contrôlés randomisés à double insu : des comparaisons boiteuses, des cohortes mal définies

Deux des essais précités avaient pour but de comparer le Diane-35 au Diane, un produit à fort taux d'œstrogènes qui n'a jamais été approuvé au Canada^{8 9}. Il ne s'agit pas là d'une comparaison utile dans le contexte canadien. Dans le troisième essai, on a comparé le Diane-35 avec un contraceptif oral approuvé au Canada à cette seule fin, mais non comme traitement contre l'acné¹⁰. Ici encore, il n'était pas pertinent d'établir cette comparaison.

Aucun des trois essais contrôlés randomisés à double insu ne comportait de groupe placebo, une décision néanmoins acceptable dans le cas de l'acné, puisque cette affection ne met pas la vie en danger et peut s'améliorer sans traitement médicamenteux.

Par ailleurs, la population sélectionnée était loin d'être idéale. Au Canada, le Diane-35 n'a été approuvé que pour traiter les cas graves d'acné chez la femme, accompagnés de signes d'androgénisation et réfractaires aux autres traitements (les contraceptifs oraux par exemple). Or, aucun des critères de sélection des sujets ne tenaient compte de ces facteurs. La majorité des résultats ont été regroupés sans égard au degré de gravité de l'acné.

Les cas graves d'acné ayant résisté à tout traitement sont parfois distincts des autres formes d'acné. Ils sont susceptibles d'être plus difficiles à traiter. Si l'on approuve un médicament pour traiter *exclusivement* ce type de cas, il importe d'en connaître l'efficacité.

En outre, ces trois études ne divulguent que les résultats concernant les participantes ayant terminé l'essai. Entre 12 % et 33 % des patientes se sont désistées à un stade précoce, mais les résultats les concernant sur l'efficacité du traitement ne sont pas rapportés. Il est possible que certaines d'entre elles ont mis fin à leur participation parce que le traitement n'était pas efficace.

L'une de ces études compare des sujets prenant du Diane-35 et des femmes prenant un contraceptif appelé Min-Ovral (150 mcg lévonorgestrel, 30 mcg œstradiol); elle révèle, au terme de six mois, une réduction des lésions acnéiques beaucoup plus importante chez les femmes traitées avec le Diane-35. Toutefois, dans les faits, la différence n'était que de quatre lésions en moyenne. Entre le début et la fin de l'étude, on a constaté chez les utilisatrices du Diane-35, une diminution du nombre de lésions (-17,6 en moyenne) et chez les utilisatrices de Min-Ovral (14, en moyenne). Ces données regroupent tous les types de lésions acnéiques : comédons, boutons avec ou sans pus et kystes acnéiques. L'importance réelle de cet écart sur le plan clinique est discutable. L'absence de groupe placebo, dans cet essai tout comme dans les deux essais comparant le Diane-35 au Diane,

ne permet aucunement de savoir combien de femmes auraient pu constater une amélioration en l'absence de traitement.

Un essai contrôlé randomisé ouvert

L'un des autres essais « décisifs » présentés par Berlex consistait en une étude comparant des utilisatrices de Diane-35 et des utilisatrices du contraceptif oral de marque Marvelon (150 mcg désogestrel, 30 mcg œstradiol)¹¹. Au moment où cet essai a d'abord été déposé auprès de Santé Canada, le Marvelon n'avait pas encore été approuvé au Canada. Il a été autorisé depuis comme contraceptif, mais non comme traitement contre l'acné.

Presque toutes les participantes à l'essai souffraient d'acné au visage, mais l'essai ne comportait aucun critère de sélection lié à l'acné grave, aux symptômes d'androgénisation ou à l'échec des traitements antérieurs. Toutes les participantes connaissaient le traitement qui leur était administré, tout comme leur médecin traitant. Puisque toute évaluation concernant la guérison de l'acné est partiellement subjective, il est possible que cette connaissance ait faussé la communication des résultats.

Les auteurs de l'étude rapportent une amélioration de l'état chez la plupart des sujets dans les deux groupes. En ce qui concerne l'acné au visage, on a constaté une plus grande amélioration avec le Diane-35 qu'avec le Marvelon. En ce qui concerne l'acné au dos et à la poitrine, on n'a relevé aucune différence entre les sujets traités au Marvelon et celles qui prenaient du Diane-35. Il faut préciser qu'ici encore, les résultats ne concernent que les femmes ayant terminé l'étude, alors qu'en fait, la proportion de celles qui l'ont abandonné en cours de route est de 23 %. Cette constatation soulève certaines questions sur la validité des résultats, puisque le départ de ces sujets pourrait être attribuable à l'inefficacité du traitement. Les auteurs auraient dû rapporter l'effet des médicaments sur toutes les patientes réparties aléatoirement.

Un essai ouvert non contrôlé

Le dernier essai que Berlex a présenté à Santé Canada ne comprenait aucun groupe de référence; tant les patientes que les médecins savaient que le produit administré était du Diane-35¹².

Les essais ouverts non contrôlés ne fournissent que des données très incomplètes sur l'efficacité d'un médicament. Ils ne permettent pas de savoir si le produit a fait disparaître l'acné chez un sujet, si l'affection s'est tout simplement résorbée d'elle-même avec le temps ou s'il faut attribuer à un autre facteur la véritable cause de l'amélioration.

La majorité des patientes de cette étude avaient peu d'acné et n'appartenaient donc pas à la population pour laquelle le Diane-35 a été approuvé. Les résultats sont moins concluants chez celles qui souffraient d'acné plus prononcée. De nombreuses participantes ont abandonné le projet de recherche à un stade précoce, mais les auteurs n'ont rapporté que les résultats concernant les patientes l'ayant terminé. Aucune classification des abandons précoces en fonction de la gravité de l'acné n'est offerte, ni de chiffres sur la proportion des abandons attribuables à l'inefficacité du traitement. On peut donc parler ici d'essai dont le protocole expérimental est mal conçu et les résultats sont incomplets.

Conclusion

Les essais de phase III n'ont pas permis de vérifier l'efficacité du Diane-35 en rapport avec l'usage qui a été approuvé au Canada

Santé Canada a approuvé le Diane-35 même si celui-ci n'a pas été testé auprès de la population qu'il est censé traiter. Le produit n'a pas non plus été comparé avec un placebo ou avec d'autres traitements contre l'acné. Par conséquent, les essais déposés à Santé Canada ne permettent pas de conclure à l'efficacité du Diane-35 en rapport avec l'usage approuvé. C'est une question qui reste donc sans réponse pour l'instant. Cette absence de données concluantes soulève aussi des questions sur la valeur même du processus d'approbation : pourquoi Santé Canada n'a-t-il pas exigé que Berlex fournisse des essais montrant que le Diane-35 est au moins aussi efficace, sinon plus, qu'un placebo et que les autres produits contre l'acné, et ce, chez des patientes souffrant d'acné grave accompagné de signes d'androgénisation et réfractaire aux autres traitements?

Analyse des études publiées antérieurement sur l'efficacité du Diane-35

Dans le but de vérifier si l'efficacité du Diane-35 avait été établie antérieurement par d'autres essais, nous avons mené une recherche bibliographique dans quatre bases de données informatisées^d. Nous avons retenu les projets de recherche répondant aux critères suivants :

- ils portaient sur des femmes en âge de procréer, souffrant d'acné grave accompagné de signes d'androgénisation et réfractaire aux antibiotiques oraux ou à d'autres traitements contre l'acné vendus au Canada;
- ils visaient à comparer le Diane-35 à d'autres traitements contre l'acné approuvés au Canada ou à un placebo;
- ils évaluaient l'influence du Diane-35 sur le nombre de lésions acnéiques et le taux de guérison pendant le traitement ou après son interruption.

Aucune des études publiées que nous avons recensées n'ont satisfait à ces trois critères en même temps.

Nous avons dénombré seize essais contrôlés randomisés ayant été entrepris pour analyser l'action de la cyprotérone et de l'œstrogène combinés sur l'acné. Parmi ceux-ci, trois accompagnaient la demande d'autorisation de mise en marché du Diane-35 déposée par Berlex; il en a été question plus haut dans cet article^{8 10 11}. Nous avons relevé sept autres essais qui ne portaient pas sur le Diane-35 comme tel mais qui ont servi à tester différentes doses d'œstrogènes et de cyprotérone. Enfin, les six derniers essais que nous avons recensés incluent trois études comparant le Diane-35 avec des contraceptifs oraux non approuvés au Canada^{13 14 15}, une étude le comparant avec d'autres hormones dont

^d Ces quatre bases de données sont Medline, Embase, Web of Science et Cochrane Library of Systematic Reviews. Elles comprennent des listes exhaustives d'articles publiés dans les revues scientifiques. On peut y effectuer des recherches par sujet, mot-clé, auteur ou revue et y accéder dans les bibliothèques universitaires et maintes bibliothèques publiques.

l'usage n'est pas approuvé pour l'acné¹⁶, une avec le Diane¹⁷ et une dernière avec une lotion de cyprotérone et une lotion placebo¹⁸, L'application quotidienne d'une lotion peut agir sur la guérison de l'acné; ce type de placebo ne convient donc pas quand il s'agit de le comparer au Diane-35, car ce dernier est administré sous forme de comprimé.

Conclusion : il n'existe aucune étude concluante sur l'efficacité du produit

Il est impossible de confirmer, sur la base de toutes les études publiées et non publiées à notre disposition, si le Diane-35 est un produit efficace au regard de l'usage spécifique et de la population pour lesquels il a été approuvé. Les essais contrôlés randomisés n'offrent aucune preuve de son efficacité comme traitement de deuxième intention contre l'acné grave, comparativement à un placebo ou aux autres traitements du même type vendus au Canada.

Les études sur l'innocuité du produit

La principale controverse scientifique entourant le Diane-35 concerne son innocuité. On se demande, plus particulièrement, si ce médicament présente un risque plus élevé de formation de caillots sanguins fatals (thromboembolie veineuse), de toxicité pour le foie ou de cancer du foie que d'autres produits composés d'œstrogènes et de progestatifs. Plus récemment, les inquiétudes soulevées concernent davantage le risque de thromboembolie veineuse (TEV) que les risques liés à la toxicité ou au cancer. La thromboembolie veineuse (TEV) survient lorsque des caillots de sang se forment dans une jambe (thrombose veineuse profonde). Ces caillots peuvent se déplacer jusqu'au poumon et causer de sérieux dommages, voire la mort. La TEV est l'un des rares effets nocifs que peuvent avoir toutes les associations œstrogènes-progestatifs, notamment celles qui servent à la contraception. Plusieurs études ont cependant conclu que le Diane-35 entraînait davantage de risques sur ce plan que bon nombre de contraceptifs oraux. Au Royaume-Uni, en Australie, en Nouvelle-Zélande et au Canada, les organismes de réglementation ont diffusé des avertissements à ce sujet.

Dans le but de faire le point sur les connaissances actuelles concernant les risques associés au Diane-35 en relation avec la TEV, nous avons analysé les essais sur l'innocuité déposés auprès de Santé Canada et recensé dans les bases informatisées toutes les études traitant de l'exposition à ce produit. Nous avons également tenu compte des études observationnelles ayant suivi de larges groupes d'utilisatrices du Diane-35, ainsi que des exposés de cas précis.

Le Diane-35 accroît-il le risque de thromboembolie veineuse?

Huit études cas-témoin^e ont été publiées sur les risques que pose le Diane-35 en relation avec la thromboembolie veineuse (TEV).

^e Dans une étude cas-témoin, on compare un groupe de personnes souffrant d'une maladie ou d'une affection (les cas) avec un groupe de personnes semblables n'en souffrant pas (les témoins), dans l'objectif de déterminer s'il existe entre elles des différences d'exposition, notamment, aux substances que l'on croit être responsables du problème de santé.

Deux de ces études traitent de manière spécifique du Diane-35. La première compare le taux de TEV en relation avec le Diane-35 et avec les contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel¹⁹. Ces derniers sont des contraceptifs oraux d'usage courant, reconnus pour le faible risque de TEV qu'ils présentent par rapport à d'autres contraceptifs. La deuxième étude analyse le risque de TEV chez les femmes atteintes d'acné, d'hirsutisme (pilosité excessive sur le visage ou le corps) ou de syndrome des ovaires polykystiques (également un signe de déséquilibre hormonal), qui prennent du Diane-35 ou des contraceptifs oraux²⁰. Les auteurs cherchaient à établir si le risque plus élevé de TEV associé au Diane-35 était attribuable à des facteurs de risque inhérents chez les femmes présentant un déséquilibre hormonal.

Les six autres études évaluent le risque de TEV en rapport avec des contraceptifs oraux contenant différents types de progestatifs^{21 22 23 24 25}. Certaines des participantes prenaient du Diane-35, mais ces projets de recherche ne portaient pas spécifiquement sur ce produit.

Les données découlant des huit études précitées offrent des arguments convaincants à l'effet que le Diane-35 accroît davantage le risque de TEV que les autres contraceptifs oraux d'usage courant. Cinq études comparent les risques entre le Diane-35 et les contraceptifs contenant du lévonorgestrel : dans trois d'entre elles, on constate que les femmes qui prennent du Diane-35 sont 4 à 5 fois plus susceptibles d'être victimes de TEV que les autres^{19 22 23}; dans une autre étude, on a évalué que ce risque était multiplié par deux²⁴. Parmi ces cinq études, une seule (répertoriée dans la base de données Medi-Plus au Royaume-Uni) n'a pas révélé de différence notable sur le plan statistique²⁴. La méthodologie utilisée dans cette dernière, toutefois, n'est pas aussi solide que celles sur lesquelles se fondent les études qui analysent des données administratives^{19 20 22 24}, puisque les chercheurs savaient quel médicament les sujets prenaient au moment d'évaluer les résultats. Cette approche pourrait avoir faussé les données dans les cas où le diagnostic de TEV était incertain, puisqu'il est en effet parfois difficile de l'établir avec certitude.

Chez les femmes souffrant d'acné ou du syndrome des ovaires polykystiques, le risque était deux fois plus élevé chez les utilisatrices de Diane-35 que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux (tous types confondus)²⁰. Ce résultat indique que le Diane-35 aurait une action indépendante par rapport aux déséquilibres hormonaux sous-jacents pouvant être associés à un diagnostic d'acné.

Dans les études comparant le taux de TEV chez les utilisatrices de Diane-35 et les femmes ne prenant pas de contraceptifs oraux, le risque de TEV était de 3 à 29 fois supérieur dans le premier groupe par rapport au deuxième, et le risque de décès par embolie pulmonaire 18 fois supérieur²¹.

La thromboembolie veineuse est une affection rare chez les jeunes femmes. Comparativement aux contraceptifs oraux à faible risque, le Diane-35 fait augmenter le risque relatif de subir une TEV. Chaque année, on note une hausse du nombre de femmes présentant des caillots : entre 3 et 10 par tranche de 10 000 utilisatrices. Il s'agit là d'un

effet nocif qui pourrait être entièrement évité dans le cas des femmes qui prennent le Diane-35 comme contraceptif.

Dans une analyse documentaire subventionnée par le fabricant Berlex et recensant les études sur le Diane-35 en relation avec le risque de TEV, les auteurs soutiennent que ce produit n'est pas plus dangereux que les contraceptifs oraux²⁶. Ils citent en exemple, à titre de « modèle d'excellence », une étude danoise qui n'offre pourtant aucune comparaison directe entre les utilisatrices de Diane-35 et celles qui prennent des contraceptifs oraux²⁵. Or, sans analyse comparative, il est impossible de déterminer, à partir de cette étude, si les risques associés au Diane-35 sont plus élevés ou plus faibles par rapport aux contraceptifs contenant du lévonorgestrel. Compte tenu du fait que d'autres études comparent les risques entre les utilisatrices de Diane-35 et celles qui prennent des contraceptifs oraux à faible risque, le choix de l'étude danoise comme étalon paraît curieux.

De plus, l'analyse documentaire précitée présente des données provenant d'une étude comparative, mais avec certaines inexactitudes²². Dans une lettre à l'éditeur, Mario Pini, premier auteur de l'étude en question, affirme que le nombre de cas de TEV chez les utilisatrices de Diane-35 rapportés dans l'article est inférieur à ceux qu'il a lui-même divulgués, et le nombre de cas chez les utilisatrices de contraceptifs oraux, supérieur²⁷. Par ailleurs, toujours dans ce même article, on rapporte qu'une étude de l'Organisation mondiale de la santé²³ a démontré que le risque de TEV associé au Diane-35 est faible, alors qu'en fait, les données indiquaient que le risque est environ cinq fois supérieur avec le Diane-35 qu'avec les contraceptifs oraux. Il est possible que l'auteur de l'analyse documentaire, Walter Spitzer, ait effectué des analyses différentes; toutefois, il omet de préciser que les auteurs avaient rapporté un effet opposé et d'exposer les raisons pouvant expliquer cet écart. On est donc amené à croire que le Diane-35 a été jugé plus sûr que les contraceptifs, alors qu'en fait, il s'est avéré moins sûr que le seul type de contraceptif auquel il a été comparé.

Pareils débats sur les preuves scientifiques sont loin d'être dénués d'intérêt pratique. Ils ont des conséquences non seulement sur les ventes d'un produit, mais aussi sur la vie de certaines femmes. Il est toujours possible d'écarter des données probantes en prétextant qu'elles sont imparfaites. Le plus important, toutefois, est de faire le point sur les recherches publiées jusqu'ici, en accordant le plus grand poids aux études fondées sur un protocole expérimental solide et objectif. Tout bien considéré, les preuves à l'effet que le risque de TEV est supérieur avec le Diane-35 qu'avec les contraceptifs oraux à faible risque et à faible dose sont concluantes.

Toxicité pour le foie

Dans une étude cas-témoin, on a évalué, chez des femmes souffrant d'acné, d'hirsutisme ou du syndrome des ovaires polykystiques, quel était le risque de souffrir de différentes maladies du foie²⁸. Les auteurs ont constaté une tendance qui n'était pas statistiquement significative. Ils précisent toutefois que leur étude ne portait pas sur une population assez étendue pour dénoter une différence.

Cancer du foie, tests de laboratoire et études sur les animaux

L'un des ingrédients qui compose le Diane-35, la cyprotérone, agit sur l'ADN des cellules hépatiques et provoque parfois des changements permanents. C'est ce qu'on appelle un effet génotoxique, c'est-à-dire un indice éventuel des propriétés cancérogènes d'une substance chimique : l'action de celle-ci transforme le matériel génétique qui gouverne la division et les fonctions cellulaires. On a observé un effet lié à la dose dans les cellules hépatiques du rat. Des études en laboratoire sur du tissu hépatique ont également démontré que l'exposition à la cyprotérone produisait des effets analogues mais à des concentrations inférieures à celles que l'on a mesurées chez les utilisatrices de Diane-35.²⁹

Les analyses sur les singes, les rats et les souris déposées par Berlex au moment de présenter sa demande d'autorisation de mise en marché révèlent également une augmentation anormale des cellules hépatiques (hyperplasie) chez les animaux exposés à la cyprotérone, un constat qui tend à appuyer l'hypothèse selon laquelle le Diane-35 accroîtrait le risque de cancer³⁰. Il n'est pas possible, à partir de ces recherches sur les animaux, d'extrapoler directement dans le but d'appliquer leurs résultats aux êtres humains; ceux-ci restent donc indicatifs plutôt que définitifs.

On rapporte huit cas de cancer du foie chez les personnes prenant de la cyprotérone : cinq chez les enfants et les adolescents ayant pris de fortes doses pour traiter une puberté précoce, deux chez des hommes traités pour un cancer de la prostate et un chez une utilisatrice de Diane-35²⁹.

L'expérience canadienne

Que s'est-il passé après l'approbation du Diane-35?

Augmentation rapide des ventes

De septembre 1999 à septembre 2000, soit en une année, les ventes de Diane-35 ont grimpé de 45 %³¹. Les campagnes de promotion auprès des professionnels de la santé et de la population y sont sans doute pour quelque chose. Il est peu probable qu'une augmentation aussi rapide s'explique par un accroissement soudain du nombre de cas graves d'acné réfractaire. Il est vraisemblable que la promotion du produit auprès de vastes segments de la population en soit responsable.

Le fabricant du Diane-35, Berlex, n'est pas légalement autorisé à faire la publicité de son produit en tant que contraceptif auprès des médecins canadiens, étant donné que cet usage n'a pas été approuvé. Berlex a néanmoins accordé une « bourse d'étude sans restrictions » aux auteurs d'un rapport distribué aux médecins canadiens, intitulé *Diane-35 – is it an oral contraceptive?* [Le Diane-35 peut-il être utilisé comme contraceptif oral?]³². On y affirme que le Diane-35 est aussi efficace comme contraceptif que les autres associations œstrogènes-progestatifs vendues au Canada. L'autre message clé contenu dans ce rapport rassure les lecteurs sur l'innocuité du Diane-35 : on y déclare que le produit « n'a aucun effet tératogène » [c.-à-d. qu'il ne cause pas de malformations congénitales], qu'il peut avoir des effets bénéfiques sur le foie et qu'il n'existe aucune

preuve à l'effet qu'il pourrait être une cause de cancer du foie, même s'il est consommé pendant une longue durée. Il se dégage clairement de ce rapport que le Diane-35 peut être utilisé à des fins de contraception.

Au Canada, une fois accordée l'autorisation de mise en marché d'un médicament, les médecins peuvent prescrire celui-ci pour des usages autres que ceux ayant été officiellement approuvés par l'organisme de réglementation fédéral; c'est une pratique appelée « prescription d'une utilisation non indiquée sur l'étiquette ». Le rapport cité plus haut fait la promotion du Diane-35 comme contraceptif tout en ayant été subventionné par Berlex, son fabricant. Or il est illégal pour un fabricant de promouvoir des usages non conformes. Toutefois, Santé Canada n'exerce aucune surveillance relativement à la promotion des médicaments auprès des médecins. Il s'en remet plutôt à l'autoréglementation de l'industrie dans le cas de la plupart des activités. L'un des aspects fondamentaux de l'échec de la réglementation en ce qui concerne le Diane-35 touche l'incapacité d'empêcher la promotion des usages non conformes suite à l'autorisation de mise en marché. La seule promotion que l'on aurait dû permettre est celle qui a trait à son usage en tant que traitement contre l'acné grave réfractaire aux autres agents et accompagnée de signes de déséquilibre hormonal.

Même si l'acné est une affection courante qui touche, selon les estimations, 85 % des personnes âgées de 15 à 24 ans, dans la plupart des cas, le problème est peu sérieux et ne nécessite pas la prescription d'un traitement. Le sous-groupe de patientes auxquelles le Diane-35 est destiné en vertu de l'usage qui a été approuvé, à savoir les femmes souffrant d'acné grave et difficile à traiter, est beaucoup plus restreint.

En approuvant ce médicament mais en restreignant son indication, Santé Canada cherchait à limiter l'exposition à un produit posant un risque potentiel élevé au groupe le plus susceptible d'en bénéficier⁷. Devant l'incapacité du Ministère à empêcher que le médicament fasse ultérieurement l'objet de publicité vantant des usages non indiqués sur l'étiquette et visant de vastes segments de la population, comme contraceptif ou traitement contre l'acné légère, on peut affirmer que la stratégie adoptée est un échec.

Santé Canada est l'instance fédérale chargée de l'application de la *Loi sur les aliments et les drogues*. Il a la responsabilité de déterminer si un médicament est assez sûr et efficace pour en autoriser la commercialisation et d'exercer une surveillance une fois le produit sur le marché. Réglementer la publicité ne constitue qu'un aspect de ce rôle de surveillance. On consacre très peu de ressources à cette fonction au Canada – moins d'un poste à temps plein; on laisse plutôt à l'industrie le soin de s'autoréglementer.^f Cette incapacité de veiller à ce que le Diane-35 ne soit utilisé que pour l'indication approuvée révèle une impuissance bien plus grande encore, touchant des milliers de médicaments vendus au Canada.

^f Même s'il est responsable en dernier ressort de ce volet, Santé Canada délègue l'encadrement de la plupart des activités promotionnelles relatives aux médicaments d'ordonnance à l'association des fabricants de médicaments de marque (Rx&D), la réglementation de la publicité des médicaments vendus sans ordonnance aux Normes canadiennes de la publicité et celle de la promotion destinée aux professionnels de la santé au Conseil consultatif de publicité pharmaceutique, une association réunissant différentes « parties prenantes ».

En plus d'avoir échoué dans sa tâche d'empêcher la promotion des usages non conformes du Diane-35 auprès des médecins, Santé Canada n'est pas parvenu à interdire les vastes campagnes de publicité directe au consommateur dont le produit a fait l'objet. On trouve des annonces sur le Diane-35 sur les panneaux-réclames, dans les revues, à la télévision et dans les cinémas. On y aperçoit de belles jeunes femmes à la peau claire et parfaite. Or, les personnes ayant souffert d'acné grave réfractaire aux traitements sont loin de présenter ce type de peau. Les annonces dévoilent le nom du produit et recommandent aux jeunes femmes de « s'informer auprès de leur médecin ou de leur dermatologue ». Leur but est sans équivoque : mousser les ventes. Santé Canada n'a pris aucune mesure pour les interdire, même après avoir reçu des plaintes à cet égard. Comme nous l'illustrerons ci-dessous, ce n'est qu'à la suite de la diffusion d'un reportage télé que le ministère a commencé, bien timidement, à faire respecter la réglementation en place.

Le Diane-35 scruté par les médias et la population

En janvier 2003, un reportage télévisé de la CBC soulevait certaines questions au sujet de l'innocuité du Diane-35, de la campagne de promotion menée par Berlex et de l'usage généralisé du produit comme contraceptif malgré les restrictions en vigueur. Le documentaire avait suscité une vive controverse, certains l'ayant même qualifié d'alarmiste.

Fin décembre 2002, quelques jours après que la CBC eut mené des entrevues auprès de responsables de Santé Canada en vue de préparer son documentaire, le ministère diffusait un premier avertissement concernant le Diane-35⁵. En avril 2003, Santé Canada a obligé Berlex à faire circuler une lettre « à l'intention des professionnels de la santé » à tous les médecins canadiens pour les mettre en garde contre les risques de TEV associés au produit³³. En outre, le ministère a affiché dans son site Web un avertissement à ce sujet. Le moment choisi pour diffuser ces mises en garde laisse croire que l'attention prêtée par les médias à toute cette affaire aura joué dans la décision d'agir.

Les groupes de promotion de la santé des femmes avaient auparavant soulevé des inquiétudes du même ordre auprès de Santé Canada, sans toutefois obtenir le même succès. Vers la fin de 1999, au moment où Berlex lançait sa campagne de promotion du Diane-35 sur les panneaux-réclames de Montréal, DES Action Canada avait déposé une plainte auprès de Santé Canada et du Conseil consultatif de publicité pharmaceutique. Celle-ci avait donné lieu à une enquête, quelques réunions et un échange de lettres, puis Berlex avait apporté certains changements à son site Web. Toutefois, malgré une lettre de Santé Canada affirmant que le problème était réglé, les employées de DES Action avaient remarqué que les affiches n'avaient pas été retirés des abribus de Montréal. Au début de 2000, DES Action avait organisé une conférence de presse sur les lieux d'un abribus; peu de temps après, les annonces disparaissaient à Montréal même, mais non dans d'autres villes du pays.

En mars 2001, le groupe Action pour la protection de la santé des femmes faisait parvenir une deuxième plainte au sous-ministre de la Santé, après que Berlex eut lancé une nouvelle campagne de promotion du Diane-35 à l'échelle nationale, sur les panneaux-

réclames, à la télévision, au cinéma et dans la presse écrite³⁴. Cette plainte n'a découlé sur aucune mesure perceptible visant à faire respecter la réglementation; la campagne a poursuivi son cours. Jusqu'en septembre 2003, les annonces ont continué de paraître dans *Healthy Woman*, une revue canadienne financée par Rogers Media que l'on trouvait auparavant dans les salles d'attente des médecins de famille et des gynécologues. La revue a cessé de paraître en janvier 2004.

Force est de constater que ni les lois canadiennes interdisant la publicité directe des médicaments d'ordonnance, ni les plaintes déposées par les groupes de femmes n'ont vraiment réussi à interdire ou à freiner les campagnes de publicité ciblant des adolescentes et des jeunes femmes, orchestrées dans le but d'accroître les ventes d'un produit potentiellement nocif.

La notification volontaire des réactions indésirables aux médicaments
La notification volontaire de réactions indésirables aux médicaments a pour principale fonction de signaler le plus rapidement possible des effets nocifs jusque-là insoupçonnés. Il s'agit ici de déclarer un effet nocif que l'on croit attribuable à la consommation d'un médicament en particulier. Dans certains cas, le doute s'avère non fondé mais, dans de nombreux autres cas, les notifications volontaires permettent de découvrir l'apparition de certains effets indésirables. Au Canada, on consacre peu de ressources à la tâche d'informer les médecins et la population sur l'utilité de signaler ces incidents et de les encourager à le faire, si bien que la fréquence des notifications reste faible.

Entre avril 1998 et décembre 2002, soit sur une période de presque cinq ans, on ne compte que 25 déclarations de réaction indésirable où l'on soupçonnait que le Diane-35 était en cause, dont un décès. Environ trois quarts de ces déclarations étaient des réactions graves au sens où l'entend l'Organisation mondiale de la santé : elles ont mis la vie de la victime en danger, provoqué son hospitalisation ou un séjour prolongé à l'hôpital ou causé une incapacité persistante, un cancer ou une anomalie congénitale.

Le 23 décembre 2002, Santé Canada diffusait son premier avertissement concernant le Diane-35. Le 14 janvier 2003, la CBC télédiffusait son reportage. Le 10 avril 2003, Berlex envoyait aux médecins une lettre de mise en garde. Tous mettaient l'accent sur le risque accru de TEV associé au Diane-35. Durant les dix mois qui ont suivi le premier avis, soit de janvier à octobre 2003, les déclarations de réaction indésirable se sont multipliées par plus de dix, passant de 0,4 à 4,6 par mois en moyenne. Les 46 cas supplémentaires signalés au cours de cette période étaient presque tous graves au sens où l'entend l'OMS : on a dénombré 33 incidents de TEV et cinq décès. Il est peu probable que cet accroissement spectaculaire des décès et des incidents graves soit attribuable à l'attention médiatique et administrative dirigée vers le Diane-35. Il s'expliquerait plutôt par le fait que les médecins et leurs patientes avaient pris conscience des risques éventuels et étaient davantage portés à soupçonner que le Diane-35 pouvait être en cause et à signaler ces incidents.

Combien de décès, d'incidents graves et d'effets indésirables se sont-ils produits au total au Canada? Quelle proportion de ces cas sont-ils attribuables au Diane-35, qu'il ait été

prescrit comme traitement de l'acné légère, comme contraceptif ou encore à la demande de l'utilisatrice qui avait vu la publicité sur ce produit? Ces chiffres ne sont pas connus. La multiplication par dix des notifications pendant un laps de temps aussi court témoigne de manière éloquente du fait qu'on néglige encore très souvent de signaler les réactions indésirables suspectes, y compris les décès.

Conclusion

L'approbation du Diane-35 au Canada repose sur des études n'ayant pas réussi à confirmer son efficacité en rapport avec un placebo ou d'autres traitements contre l'acné. Le produit n'a pas été testé auprès de la population précise à laquelle il est destiné, à savoir des cas susceptibles d'être difficiles à traiter vu l'échec des autres traitements. Il a été approuvé en dépit des craintes concernant son innocuité, mais pour un usage restreint. Suite à sa mise en marché, Santé Canada n'a exercé aucune surveillance pour s'assurer que cette exigence était respectée. Le Ministère ne dispose pas des ressources nécessaires pour remplir efficacement son rôle; ceux qui ont recommandé que l'on restreigne l'indication du Diane-35 devaient pourtant savoir qu'il serait difficile d'exercer cette surveillance.

Le cas du Diane-35 illustre de manière éloquente les raisons pour lesquelles la réglementation des médicaments devrait être un processus transparent et responsable. Les décisions le concernant ont été prises dans le secret. Si la population avait eu accès à l'information et avait eu la chance de participer au processus, aurait-on pris les mêmes décisions?

Ce cas atteste également des risques associés à la publicité directe des médicaments d'ordonnance. La décision de promouvoir un médicament repose sur la volonté d'accroître les ventes. Elle ne se fonde en rien sur les mérites particuliers du produit sur le plan de l'innocuité, de l'efficacité ou de la qualité. Les campagnes de promotion du Diane-35 ont réduit à néant les arguments voulant que la publicité directe serve à éduquer les consommateurs sur les traitements. Elles ont omis de transmettre le principal message que devraient connaître les jeunes femmes au sujet de ce produit : il existe d'autres choix plus sûrs, tant pour la contraception que pour le traitement de l'acné légère ou modérée. D'ailleurs, même si l'indication du Diane-35 est restreinte, les preuves à l'appui de son efficacité restent insuffisantes.

Tous les médicaments peuvent être à la fois nocifs et bénéfiques. En l'absence de données scientifiques probantes sur les bienfaits, le jeu n'en vaut pas la chandelle, même si le risque d'effet nocif semble minime. On ne peut vraiment pas traiter cette approche de révolutionnaire. C'est l'un des grands principes qui sous-tendent la réglementation en matière de médicaments. Le cas du Diane-35 est une bonne illustration du fossé qui peut se créer entre les principes et la pratique, au détriment de la santé publique, lorsque les décisions se prennent derrière des portes closes. Il importe de combler ce fossé.

Recommandations

1. Transparence dans l'étude des demandes d'approbation avant la mise en marché

Le degré d'accès public à l'information et de participation de la population au processus d'approbation devrait être au moins équivalent à la norme établie par la Food and Drug Administration. Les études préalables à la mise en marché ne devraient pas être confidentielles; il faut rendre publics les rapports d'essais dans leur entier. Les motifs sur lesquels se fondent les décisions en matière de réglementation devraient être publiés dans le Web; les réunions des comités consultatifs devraient être publiques et l'on devrait envisager la possibilité d'entendre d'autres parties que le fabricant.

2. Révision des autorisations de mise en marché sur une base régulière (3 ou 5 ans)

On ne devrait approuver aucun médicament pour une période illimitée. Les autorisations devraient être révisées une première fois au terme de trois ans et continuer à faire régulièrement l'objet de révisions par la suite. Ces révisions devraient faire appel à la participation de la population. Le fardeau de la preuve quant à l'innocuité et à l'efficacité d'un produit devrait continuer à reposer sur le fabricant.

3. Mécanisme transparent de réglementation relative à la promotion des médicaments

Les messages destinés à la population et aux professionnels de la santé ne doivent pas contenir d'information inexacte ou trompeuse. À l'heure actuelle, ni les mesures d'autoréglementation mises en place par l'industrie, ni l'approche de Santé Canada en la matière ne parviennent à empêcher que la population reçoive des messages publicitaires trompeurs. Santé Canada doit surveiller étroitement les activités promotionnelles des fabricants. Il devrait imposer des sanctions dignes de ce nom, qui permettront de faire respecter les règlements en place, tout en décourageant la récidive, et de faire rectifier les renseignements inexacts ou trompeurs, qu'ils soient destinés à la population ou aux professionnels de la santé.

Par ailleurs, Santé Canada devrait prêter une attention particulière à la promotion des utilisations non indiquées sur l'étiquette. Il devrait suivre de près les renseignements que les représentants médicaux fournissent aux médecins, les activités des « guides d'opinion » rémunérés, le contenu des congrès et revues scientifiques parrainés par les sociétés pharmaceutiques et les dossiers de presse transmis par les fabricants ou les agences de relations publiques agissant en leur nom. La promotion des utilisations non conformes est illégale pour une raison toute simple : le fabricant n'a pas fourni à Santé Canada des données probantes confirmant l'efficacité et l'innocuité du produit en rapport avec ces usages.

4. Application de la loi canadienne sur l'interdiction de la publicité directe

Rien ne justifie, au regard de la santé publique, la diffusion d'annonces de rappel sur les médicaments d'ordonnance dans les médias électroniques ou la presse écrite, comme dans le cas du Diane-35. Depuis 2000, Santé Canada permet la publication de ces annonces, se fondant sur une disposition de 1978 relative à l'affichage des prix de la *Loi sur les aliments et drogues*. On devrait supprimer cette disposition, puisqu'elle ne sert plus à l'affichage des prix, ou la modifier de manière à interdire expressément les annonces de rappel. (Les annonces de rappel contiennent habituellement le nom du

médicament, accompagné d'une image évocatrice d'un mode de vie. Son prix est rarement indiqué.) Parallèlement, il est nécessaire d'assurer une application plus stricte de la loi interdisant la publicité directe dans le cas des annonces télévisées ou imprimées qui ciblent une maladie donnée sans préciser la marque du médicament d'ordonnance et qui sont diffusées dans le cadre d'une vaste campagne de promotion auprès de la population et des médecins.

5. Une surveillance post-commercialisation étroite

Santé Canada doit instaurer des programmes actifs de surveillance des nouveaux médicaments, des médicaments dont l'innocuité n'est pas entièrement établie et de ceux que l'on destine à des populations à risque élevé comme les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées. Le mécanisme actuel de notification des réactions indésirables est inadéquat. Il faudra mener des campagnes d'éducation et de sensibilisation et mettre en place de meilleures méthodes de notification. Il faudra aussi suivre de près les utilisateurs de nouveaux médicaments, en faisant appel à des bases de données administratives (du type que l'on trouve dans certaines provinces, qui contiennent des renseignements sur les ordonnances) et en étudiant de larges cohortes de nouveaux utilisateurs (pour établir des comparaisons critiques entre un groupe d'utilisateurs d'un médicament et un autre groupe). Ces activités devraient être financées par les recettes fiscales ou par un impôt spécifique prélevé sur les ventes des fabricants.

6. Un mécanisme de traitement des plaintes

La population devrait avoir accès à un mécanisme de traitement des plaintes adéquatement publicisé et accessible, pour signaler les cas où, par exemple, on soupçonne qu'un fabricant se livre à des activités illégales ou qu'un organisme gouvernemental manque à ses devoirs administratifs. Ce mécanisme offrirait également la possibilité d'entreprendre une enquête dans les situations où l'approbation d'un médicament pose problème. Toutes ces mesures devraient être transparentes et mises en œuvre avec la pleine participation de la population. Nous proposons de lancer le processus par une enquête sur l'approbation du Diane-35.

-
- ¹ Anonyme, « Germany's cyproterone warning », *Lancet*, vol. 345, n° 8955 (1995), p. 979.
- ² T. Rudiger, J. Beckmann et W. Wueisser, « Hepatocellular carcinoma after treatment with cyproterone acetate combined with ethinyloestradiol », *Lancet*, vol. 345, n° 8947 (1995), p. 452-453.
- ³ L.A.J. Heinemann, L. Will-Shaab, P. van Kesteren et L.J.G. Gooren, « Safety of cyproterone acetate: report of active surveillance », *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, n° 6 (1997), p.169-178.
- ⁴ « Disclosures: Two-for-One. The Marketing of Diane-35 », documentaire de la CBC, diffusé le 14 janvier 2003. Sur Internet : http://www.cbc.ca/disclosure/archives/030114_diane/main.html
- ⁵ Santé Canada, Direction générale des produits de santé et des aliments et Direction des produits thérapeutiques, « Problèmes importants concernant l'innocuité du produit Diane-35 », Ottawa, 19 décembre 2002.
- ⁶ MILTS Project Team, « Oral contraceptives and liver cancer. Results of the Multicentre International Liver Tumor Study », *Contraception*, vol. 56, n° 5 (1997), p. 275-284.
- ⁷ A.K. Chaudhuri, A.M. Leroux et T. Matula, Santé Canada, Unité de l'endocrinologie, du métabolisme et des allergies, « Review of Additional Data- Safety Submitted on April 22, 1997 », note de service envoyée à M. Carmen, directeur, Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques, le 15 juillet 1997, 9427-874-1-38.
- ⁸ P. Fugere, R.K. Percival-Smith, S. Lussier-Cacan, J. Davignon et D. Farquhar, « Cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study of the estrogen component », *Contraception*, vol. 42, n° 2 (1990), p. 225-234.
- ⁹ Berlex, « Results of a controlled, double-blind, multicenter study with two combined preparations containing antiandrogen (Diane-35), (Diane-50) », Rapport n° 669, 20 juin 1985, p. 148-150, in *Berlex New Drug Submission*, volume 3.0.
- ¹⁰ L. Carlborg, « Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. Results of a multicentre study », *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. Supplement*, n° 134 (1986), p. 29-32.
- ¹¹ R. Erkkola, E. Hirvonen, J. Luikku et al., « Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms », *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 69, n° 1 (1990), p. 61-65.
- ¹² S. Aydinlik, J. Kaufmann, U. Lachnit-Fixson et J. Lehnert, « Long-term therapy of signs of androgenisation with a low-dosed antiandrogen-oestrogen combination », *Clinical Trials Journal*, vol. 27, n° 6, p. 392-402.
- ¹³ T.O.M. Dieben, L. Vromans, A. Theeuwes et al., « The effects of CTR-24, a biphasic oral contraceptive combination, compared to Diane-35 in women with acne », *Contraception*, vol. 50, n° 4 (1994), p. 373-382.
- ¹⁴ M. Vartiainen, H. de Gezelle et C.J. Broekmeulen, « Comparison of the effect on acne with a combiphasic desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate », *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, vol. 6, n° 1 (2001), p. 46-53.

-
- ¹⁵ W.A. Van Vloten, C.W. van Haselen, E.F. van Zuuren et al., « The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhoea », *Cutis*, vol. 69, n° 4 suppl. (2002), p. 2-15.
- ¹⁶ F.Carmina et R.A. Lobo, « A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women », *Clinical Endocrinology*, vol. 57, n° 2 (2002), p. 231-234.
- ¹⁷ A. Vermeulen et R. Rubens, « Effects of cyproterone acetate plus ethinylestradiol low dose on plasma androgens and lipids in mildly hirsute or acneic young women », *Contraception* 1988; vol. 38, n° 4 (1988), p. 419-428.
- ¹⁸ D.M. Gruber, M.O. Sator, E.A. Joura et al., « Topical cyproterone acetate treatment in women with acne: a placebo-controlled trial », *Archives of Dermatology*, vol. 134, n° 4 (1998), p. 459-63.
- ¹⁹ Jick H. Vasilakis-Scaramozza, « Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives », *Lancet*, vol. 358, n° 9291 (2001), p. 1427-1429.
- ²⁰ H.E. Seaman, C.C. deVries et R.D.T. Farmer, « The risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyl estradiol: a nested cohort analysis and case-control study », *Human Reproduction*, vol. 18, n° 3 (2003), p.522-526.
- ²¹ L. Parkin L, D.C.G. Skeg, M.Wilson et al., « Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism », *Lancet*, vol. 355, n° 9221 (2000), p. 2133-2134.
- ²² M. Pini, U. Scoditti, F. Caliumi et al., « Risk of venous thromboembolism and stroke associated with oral contraceptives. Role of congenital thrombophilias », *Recenti Progressi in Medicina*, n° 87 (1996), p. 331-337.
- ²³ T.M.M. Farley, O. Meirik, C.L. Chang et al., « WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease », *Lancet*, vol. 346, n° 8990 (1995), p.1582-1588.
- ²⁴ R.D.T. Farmer, R.A. Lawrenson, J.C. Todd et al., « Oral contraceptives and venous thromboembolic disease. Analysis of the UK General Practice Research Database and the UK MediPlus Database », *Human Reproduction Update*, n° 5 (1999), p. 688-706.
- ²⁵ O. Lidegaard, B. Edstrom et S. Kreiner, « Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study », *Contraception*, n° 65 (2002), p. 187-196.
- ²⁶ W.O. Spitzer, « Cyproterone acetate with ethinylestradiol as a risk factor for venous thromboembolism: an epidemiological evaluation », *Journal of Obstetrics and Gynaecology = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada*, vol. 25, n° 12 (2003), p.1011-1018.
- ²⁷ M. Pini, « Cyproterone acetate with ethinylestradiol as a risk factor for venous thromboembolism: an epidemiological evaluation », lettre à l'éditeur, *Journal of Obstetrics and Gynaecology = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada*, vol. 26, n° 7 (2004), p. 625-626.
- ²⁸ H.E. Seaman, C.S. de Vries et R.D.T. Farmer, « The risk of liver disorders in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyloestradiol (Dianette): a nested case-control study using the GPRD », *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, vol. 12, n° 7 (2003), p. 541-550.
- ²⁹ G. Brambilla et A. Martelli, « Are some progestins genotoxic liver carcinogens? », *Mutation Research*, n° 512 (2002), p. 155-163.

³⁰ Berlex, *Diane-35. New Drug Submission*, volume 3.0, Ottawa, 1993. [obtenu par demande d'accès à l'information, juin 2003]

³¹ IMS Health Canada, *Top 200 Prescribed Medications – Year 2001. Insights into Health. Drug Monitor.* IMS Health Canada, « Top 200 Prescribed Medications – Year 2001 », *Insights into Health, Drug Monitor.* Publié en français sous le titre « Les 200 principaux produits d'ordonnance de l'an 2001 ». http://www.imshealthcanada.com/fr/3_2_14.htm

³² T.C. Rowe, Y. Poulin et R.L. Reid, « Diane-35 – Is it an oral contraceptive? », *Practice Highlights*, octobre 2002.

³³ J.L. Stril, Berlex Canada et Santé Canada, Direction des produits de santé et des aliments, « Mise en garde – Diane-35 et le risque de thromboembolie veineuse », lettre à l'intention des professionnels de la santé, Pointe-Claire (Québec), 10 avril 2003.

³⁴ K. Bassett, A.R. Ford, C. Fuller et al., lettre concernant la publicité directe du Diane-35 (cyprotérone/estradiol), envoyée à Diane Gorman, adjointe au sous-ministre de la Santé du Canada, le 13 mars 2001.