

## COLLECTIF DE PHARMACOLOGIE SOCIALE REUNION DU 3 NOVEMBRE 2003

### 1. OMC ET MEDICAMENTS. Professeur Jean-Michel SENARD

L'OMC (Organisation Mondiale du Commerce) est un organisme international chargé de réglementer les échanges commerciaux, succède au GATT depuis l'« Uruguay Round » en 1994. Elle a réalisé de nombreux accords dans plusieurs domaines : agriculture, droits de propriété intellectuelle relatifs au commerce, (ADPIC) : ce dernier concerne aussi le médicament.

L'OMC établit des règlements qui s'imposent même aux Etats non-membres. Elle fait appliquer ses décisions, car elle est une émanation des gouvernements. C'est aussi un tribunal du commerce international, avec ses experts, ses sanctions, et qui applique la loi du « talion ». Elle est dirigée par une « conférence ministérielle » et un « conseil général ». Le médicament est considéré comme une « marchandise » et se trouve inclus dans l'accord ADPIC.

L'OMC est très soucieuse de son image (par ailleurs déplorable) et prétend que grâce à elle les gouvernements échappent aux pressions des lobbies.

Les droits de propriété intellectuelle sont les règles qui régissent le commerce et l'investissement dans le domaine des idées, de la créativité (brevets, marques) Les accords de Marrakech en 1994 ont abouti à la création de l'ADPIC et ont généralisé le droit des brevets pour les médicaments, avec un calendrier pour les pays en développement jusqu'à 2009 et quelques mesures dérogatoires de portée limitée.

La réunion de Seattle en 1999 a été un échec retentissant des négociations, suivie des procès célèbres de l'industrie pharmaceutique américaine contre l'Afrique du Sud et des USA contre le Brésil.

Les accords de Doha en 2001 ont permis une interprétation plus favorable de l'accord pour la Santé, avec le droit, pour les pays membres, d'accorder des « licences obligatoires », le droit pour les pays sans industrie pharmaceutique d'importer des génériques, et un report des règles ADPIC jusqu'à 2016. Pascal LAMY, commissaire européen, a pu dire alors : « La Santé doit passer avant le Profit ».

Au sommet de Cancun en septembre 2003, des restrictions ont été apportées aux accords de Doha, les rendant inopérants. Les pays désirant importer des médicaments doivent prouver qu'ils sont en « situation de crise », alors qu'il n'y a pas de définition de cette situation, et que rien n'est prévu hors crise en matière de développement. Les arguments du demandeur sont « réfutables », et le pays demandeur doit empêcher les ré-exportations, ce qui est invérifiable et inapplicable. Certaines décisions dénoncent complètement les accords ADPIC antérieurs (application avant 2007). Ce sommet montre la collusion entre « pays membres » et industrie pharmaceutique. C'est la victoire de « l'offensive des capitales » pratiquée par les USA et l'UE avec la mise sous contrôle du marché mondial du générique. Le profit doit passer avant la santé. C'est « un hold-up sur le médicament » d'après German Velasquez de l'OMS.

Dans nos pays, à la différence du tiers-monde, il existe une ambiguïté entre politique de santé et respect des règles de l'OMC. Il existe une application totale du droit des marques, mais aussi de celui de fabriquer des génériques de n'importe quel produit, même inutile, sans limiter les dépenses promotionnelles par une taxation. Nous connaissons la lutte contre la politique de fixation des prix, qui aboutit à l'accord de juin 2003 compensant largement les conséquences des déremboursements.

L'OMC est en faveur d'une liberté totale de l'industrie et du commerce des médicaments.

## 2. EFFETS DU CANNABIS. Isabelle LACROIX

*Cannabis sativa* est utilisé depuis des millénaires, comme fibre textile mais aussi comme médicament pour les spasmes, les douleurs, l'épilepsie, etc. En 2000, environ 20 % des jeunes hommes de 18-25 ans et 10 % des filles du même âge consomment de façon répétée du cannabis.

Il existe de nombreuses variétés de cette plante originaire des hauts plateaux d'Asie. La principale substance active est le *Delta-9-tetra-hydro-cannabinol (THC)*. Sa teneur dans la plante varie de 20 à 60 % en fonction de la variété de cannabis et de son mode de culture.

Le cannabis se présente sous trois formes : la *résine* (haschich), l'*herbe* (feuilles, tiges, sommités florales) et l'*huile*. Le produit est souvent pollué par des pesticides, des colorants, de la paraffine et des huiles de vidange. La résine se mélange au tabac, se met dans des gâteaux ou autres préparations culinaires. L'herbe se fume et l'huile est déposée sur le papier à cigarette puis fumée.

Le THC est absorbé par voie respiratoire (joint, « bang ») ou par voie digestive (space-cake), et passe ensuite dans le sang. Le produit est très lipophile : il atteint donc rapidement le cerveau et s'accumule dans le tissu adipeux. Il est relargué progressivement des graisses et peut donc être détecté dans les urines jusqu'à 3 semaines après sa consommation.

Le THC agit en se fixant sur les *récepteurs CB 1 et CB 2*, pour lesquels il existe des ligands endogènes (anandamide, 2-arachidonoyl-glycerol). Ces récepteurs sont localisés au niveau du Système Nerveux Central (SNC), de tissus périphériques (testicules, utérus, intestin, vessie, rétine) et des cellules du système immunitaire. La localisation des récepteurs CB1 au niveau du SNC (noyaux gris centraux, cervelet, hippocampe, cortex) est bien corrélée avec l'effet inhibiteur du cannabis sur le fonctionnement psychomoteur. On trouve des récepteurs aux cannabinoïdes sur tous les types de neurones (glutamatergiques, dopaminergiques...). Les cannabinoïdes diminuent la libération de dopamine et de glutamate et augmentent celle de GABA. L'action sur les récepteurs CB2 localisés sur les cellules immunitaires entraîne une inhibition des macrophages, des lymphocytes et donc une diminution de la résistance aux agents infectieux.

Les *effets recherchés* par les consommateurs sont la détente, le bien-être, l'effet désinhibiteur. Le cannabis peut être responsable d'effets indésirables comme la somnolence, une diminution des performances psychomotrices, des troubles psychiatriques : bouffées délirantes, crises paniques, etc. Il semble exister un lien entre consommation de cannabis et schizophrénie mais aucune étude n'a pu définir si le cannabis entraîne des cas de schizophrénie ou, à l'inverse, si la pathologie psychiatrique entraîne une consommation accrue de cannabis.

La consommation régulière peut provoquer :

- *des effets centraux* : baisse de la mémoire récente, syndrome amotivationnel
- *des effets hormonaux*: diminution de testostéronémie, des hormones hypophysaires, de la production de spermatozoïdes et l'apparition de cycles anovulatoires chez la femme
- *un risque cancérigène* : par les goudrons (quatre fois plus que dans le tabac), et par diminution de l'immunité antitumorale
- *une dépendance psychologique et peut-être physique* : cette dernière reste controversée, mais on a décrit des cas de syndrome de sevrage.

Sur la *conduite automobile*, on a noté une altération du temps de réaction, du contrôle de la trajectoire, une diminution des réflexes et de la coordination motrice. Le risque d'accident est

multiplié par 2,5, et par 4,8 en cas de consommation d'alcool associée. En cas d'accident mortel la loi autorise les tests urinaires et sanguins.

Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser le mécanisme d'action et les effets du cannabis.

Qu'en est-il de son usage médicamenteux ? En Grande-Bretagne, aux USA et au Canada, on utilise des dérivés du cannabis chez les cancéreux en fin de vie, contre certaines douleurs. En fait, il existe très peu d'études de Pharmacologie Clinique. Les rares réalisées, sont faites avec des constituants mal définis. Il n'existe pas d'études de pharmacocinétique. Le dossier clinique reste insuffisant : quelques études dans la douleur, assez discutables. Les effets indésirables sont plus importants que les effets bénéfiques attendus.

### **3. NAISSANCE DU CODE DE SANTE DANS LES PYRENEES CENTRALES : Robert Pujol**

Des recherches sont en cours avec des historiens et des linguistes de l'Université du Mirail sur les chartes des coutumes anciennes, du XI ème siècle jusqu'à la Révolution. R. Pujol effectue la recherche sur la médecine et la pharmacie : on ne trouve aucun texte sur ces professions avant le XV ème siècle. Par la suite, on trouve des contrats de soins chez les tabellions entre les malades, leur famille, et les « metges » ou les « barbers ». Ces professions étaient le plus souvent exercées par des « cagots », sortes d'intouchables qui vivaient en marge de la société, assimilés à des lépreux et ne pouvant exercer certains métiers.

En 1550, le roi Henri II de Navarre a regroupé toutes les chartes concernant la médecine et la pharmacie, établissant les professions de médecin, de chirurgien et d'apothicaire, et les réglementant : il est interdit au médecin de vendre des drogues, à l'apothicaire de fabriquer des médicaments secrets. Des médecins « de la ville » étaient payés par la ville pour assurer les soins aux plus démunis et dans les hôpitaux. Ils percevaient leur traitement deux fois par an, à Pâques et à la Toussaint. Bien avant la révocation de l'Edit de Nantes (1685), les protestants sont écartés de l'exercice de la médecine et de la pharmacie. Les médecins devaient se former à l'Université, et les barbiers chez un maître de stage. Les bases de la déontologie sont dès lors posées. Il y eut alors beaucoup de procès des médecins et apothicaires contre les « empiriques ». Cette chartre d'Henri II est restée en application jusqu'en 1789.

## **4. LECTURES, ACTUALITES DU MEDICAMENT**

### **4.1. De nombreux articles ont été sélectionnés depuis septembre dans la presse grand public et professionnelle. Un grand nombre concerne le *dopage* :**

- *L'usage du modafinil* : Kelly White (aux championnats du Monde d'athlétisme de Paris en août). Calvin HARRISON (sprinter américain), Chrise GAINES, Eric THOMAS et Sandra GLOVER (aux championnats nationaux des Etats-Unis de juin) ont été contrôlés positifs au modafinil, un médicament alpha1 stimulant central.
- *L'usage probable de nouvelles EPO* non détectables, car similaires aux EPO endogènes du fait de production à partir de cultures de cellules rénales humaines. Les exploits du dernier Tour de France et les progrès dans le marathon ne laissent guère de doute à ce sujet.
- La découverte, suite à une dénonciation, d'un nouveau stéroïde anabolisant, le *tetra-hydro-gestrinone (THG)* actif après seulement quelques gouttes en sub-lingual. Un test de dépistage a été rapidement mis au point à l'Université de Los Angeles, et utilisé sur les échantillons d'urine recueillis lors des championnats nationaux d'athlétisme des USA, avec plusieurs cas

positifs. Ce test pourrait être utilisé sur les échantillons provenant des championnats mondiaux de Paris.

- L'Agence Mondiale Anti-dopage a décidé de retirer de la liste des produits interdits la *caféine* et la *pseudo-éphédrine*. Certains experts déplorent une évolution préoccupante, en raison de pressions, provenant notamment des milieux du cyclisme et du CIO, pour autoriser les corticoïdes...

**4.2. On apprend que la mairie de Springfield, dans l'Etat du Massachusetts, a décidé d'acheter les médicaments pour ses employés au Canada où ils sont bien moins chers.** Aux U.S.A., de nombreux particuliers ont pris l'habitude de se fournir au Canada ou au Mexique, soit en se déplaçant, soit par Internet. Des « tour-operators » se sont spécialisés dans des voyages de groupe pour les personnes âgées dans ce but, et cela concernerait plus d'un million de personnes.

**4.3. Une nouvelle statine, la rosuvastatine** (Crestor<sup>o</sup> des laboratoires Astra-Zeneca) est commercialisée aux USA depuis septembre et devrait être distribuée en France début 2004. La revue « The Lancet » a vivement critiqué le matraquage publicitaire pour ce produit qui n'a pas prouvé son efficacité en terme de mortalité à la différence de la simvastatine ou de la pravastatine. Des effets indésirables rénaux (protéinurie, insuffisance rénale) ont été signalés. L'AFSSAPS a pourtant autorisé cette statine, sur des seuls arguments d'efficacité biologique (pas de preuve clinique). L'assureur privé américain Wellpoint a décidé de ne pas rembourser le pour des raisons de sécurité.

**4.4. Le Neurogel<sup>o</sup> qui prétend favoriser la repousse nerveuse suscite des espoirs chez les paraplégiques et tétraplégiques.** Malheureusement, ce gel hydrique de polymères synthétiques n'a pas fait la preuve de son efficacité. Les malades s'impatientent et souhaitent participer rapidement aux essais cliniques.

**4.5. La Cour de Cassation refuse d'établir un lien entre sclérose en plaques et vaccin contre l'hépatite B.** Il faudrait que le malade, pour être indemnisé par le fabricant du vaccin, puisse prouver « le dommage, le défaut du produit, et le lien de causalité entre le défaut et le dommage ».

4.6. Un article à sensation publié dans le très sérieux « British Medical Journal » annonce que deux chercheurs de l'Université de Londres ont mis au point un médicament susceptible de réduire de 80 % le développement des maladies cardiovasculaires. Les auteurs se sont fondés sur une méta-analyse de 750 essais cliniques concernant plus de 400.000 personnes ! La pilule est un mélange de faibles doses d'une statine, de trois antihypertenseurs (dont un diurétique), d'acide folique et d'aspirine. Mais les effets de cette « **Polypill** » restent pour l'instant théoriques.

**La prochaine réunion du Collectif est fixée au mardi 27 janvier 2004 à Montauriol.**