

FAUT-IL AVOIR PEUR DES MÉDICAMENTS ?

Le tragique scandale du Mediator a mis en lumière les dysfonctionnements du système de contrôle des médicaments. Peut-on craindre de nouveaux « Mediator » et pourquoi ? Enquête.

Avec l'affaire du Mediator, cet antidiabétique des laboratoires Servier qui a causé la mort de près de 2 000 patients, c'est tout le système de contrôle des médicaments qui est discrédité. Alors que le rapport de l'Igas (1), rendu au ministre de la Santé le 15 janvier, doit démêler l'enchaînement des responsabilités qui ont conduit au drame, retour sur cinq questions qui ont émergé ces dernières semaines.

1 Combien d'autres « Mediator » ?

Trois, dix, cent ? Les chiffres les plus alarmistes sur le nombre de médicaments dangereux circulent. Première à donner l'alerte sur le Mediator, la revue « Prescrire » cible ainsi dans son édition de janvier trois molécules à retirer du marché. Le Buflomédil, un vasodilatateur commercialisé depuis vingt ans, alors même qu'il provoque « des effets indésirables neurologiques ou cardiaques, parfois mortels ». Le nimésulide (Nexen), un anti-inflammatoire à l'origine de plus de 500 hépatites graves, interdit dans d'autres pays européens. Et la vinflunine (Javlor), un anticancéreux au prix trop élevé par rapport au bénéfice pour le patient. En réponse, l'Afssaps (2) a admis que le Buflomédil était « en cours de réévaluation du bénéfice/risque », ce qui pourrait « conduire à un retrait ». Mais rien sur les autres produits suspects, alors que la liste s'allonge : en plus du Di-Antalvic, qui sera retiré du marché au mois de mars, des pharmacologues accusent désormais l'Equanil (anxiolytique), le Ketek (antibiotique), le Zyprexa (antipsychotique), le Vastarel (traitement de la maladie d'Alzheimer)... « Chaque pharmacologue a sa propre liste noire, reconnaît le Pr Bernard Bégaud, ancien membre de la Commission nationale de pharmacovigilance et directeur d'une unité de l'Inserm à Bordeaux. Il ne serait pas superflu que les autorités rassemblent un groupe de travail pluridisciplinaire et indépendant pour faire le ménage. »

2 Quand un médicament est-il « dangereux » ?

« Tous les médicaments ou presque sont dangereux par nature, parce que leur principe actif est toxique, prévient Phi-

lippe Urfalino, directeur de recherche au CNRS, spécialiste de la santé publique. C'est pourquoi on les évalue en termes de balance bénéfique/risque : le bénéfique pour le patient est-il supérieur au risque ? Il y a toujours des effets indésirables, la question est de savoir s'ils sont acceptables, comme pour certains médicaments contre le sida ou le cancer aux effets considérables mais qui apportent une vraie innovation thérapeutique. » Quand la balance penche du côté du risque, le médicament devrait être retiré du marché. « Ce qui peut prendre des années », dénonce Bruno Toussaint, directeur de « Prescrire ». Dans le cas du Mediator, non seulement l'efficacité n'a pas été démontrée pour les diabétiques, mais 2 000 personnes sont mortes. Le laboratoire Servier a reconnu, le 8 janvier, que « le Mediator a pu présenter un vrai risque », mais affirme n'en avoir eu connaissance qu'en octobre 2009. Or, dès 1998, le Centre régional de pharmacovigilance de Besançon montrait que le Mediator entraînait des effets indésirables similaires à ceux de l'Isoméride retiré du marché en 1997. « La décision de retrait a été incroyablement longue, admet le Pr Bernard Bégaud. Mais, dans de nombreux cas, elle est extrêmement rapide. »

3 Les médicaments sont-ils suffisamment testés ?

Comment se fait-il que l'on ne découvre les effets indésirables graves de certains médicaments qu'après leur mise sur le marché ? Parce qu'ils ne sont testés que sur quelques centaines, au mieux quelques milliers de patients, lors d'essais cliniques menés par les industries pharmaceutiques elles-mêmes. Or, « on peut prouver leur efficacité sur un millier de patients, mais, pour que tous les effets indésirables apparaissent, il faudrait les tester sur plusieurs milliers », explique Philippe Urfalino. Impossible. D'où l'importance de la pharmacovigilance, qui fait remonter les anomalies constatées par les « vrais » patients jusqu'à l'Afssaps. Par ailleurs, « les tests ne comparent l'efficacité que par rapport à un placebo, et non par rapport au traitement de référence qui a fait ses preuves pour la pathologie, dénonce Catherine Lemorton, députée PS, pharmacienne de profession et auteure d'un rapport sur le médicament en 2008. C'est une aberration ». Elle a déposé à plusieurs reprises un amendement imposant de vraies études comparatives. En vain. « Cela obligerait les laboratoires à prouver que leur médicament apporte quelque chose de nouveau... »

N'y a-t-il pas assez de contre-pouvoirs pour surveiller les laboratoires pharmaceutiques ?



4 Les médecins sont-ils assez vigilants ?

Certains médecins, notamment les lecteurs de « Prescrire », savaient et ont évité les prescriptions du Mediator. Mais les autres ? Signalent-ils suffisamment les effets indésirables ? « Nous avons l'un des meilleurs taux de signalements au monde (20 000 à 30 000 par an), assure le P^r Bernard Bégaud. Mais on gagnerait à ce que les généralistes, premiers prescripteurs, soient plus réactifs. Toutefois, dans un cas comme le Mediator, il n'est pas évident de faire le lien. Par ailleurs, certains n'ont rien dit parce qu'ils avaient prescrit l'antidiabétique comme coupe-faim. » Ces cas de mésusage auraient sauté aux yeux si les pharmacologues avaient eu accès aux bases de données de l'Assurance Maladie, le Mediator étant remboursé à 65 %. « A cause d'obstacles techniques et juridiques, nous travaillons sur cette question depuis deux ans, explique Marie-Christine Perault, présidente de l'Association française des centres régionaux de pharmacovigilance. Quand ce sera possible, nous pourrions développer des études épidémiologiques, un vrai progrès. » Reste que nombre de médecins signalent directement les problèmes aux visiteurs médicaux des firmes, tenues d'en informer l'Afssaps. « Mais ces données sont diluées et difficiles à exploiter », regrette Marie-Christine Perault.

5 Les firmes pharmaceutiques ont-elles trop d'influence ?

Elles sponsorisent les séminaires de formation pour les médecins, elles financent leurs sociétés savantes et leurs

congrès, elles rémunèrent les plus reconnus comme experts, et elles financent jusqu'aux agences sanitaires... Les laboratoires représentent près de 90 % du budget de l'Afssaps, et bientôt 100 % du budget de l'Agence européenne du médicament, une directive venant de supprimer l'obligation de financement public. Les firmes ont même failli obtenir au niveau européen de pouvoir réduire la phase d'essais cliniques avant la mise sur le marché, en échange d'un contrôle clinique renforcé qu'elles mèneraient après. Ce qui revient, alerte le D^r Philippe Foucras du Formindep, une association de médecins indépendants, à un « test grandeur nature sur les patients ». Les « plans de gestion des risques » existent déjà en France quand on a un doute sur un médicament au moment de sa mise sur le marché, en raison de la proximité de la molécule avec une autre ou d'un effet préoccupant apparu lors des essais cliniques. « Il ne faudrait pas que cette surveillance renforcée devienne un prétexte à des autorisations trop précoces », souligne le P^r Bernard Bégaud. Quant aux conflits d'intérêts des experts, qui travaillent aussi bien pour l'industrie que pour l'Afssaps, ils sont inévitables « tant que les autorités sanitaires ne travailleront pas qu'avec des experts indépendants et en toute transparence », alerte le D^r Philippe Foucras. Débats des commissions rendus publics, liste des médicaments sous surveillance accessible, publication des conflits d'intérêts... Un gros chantier s'ouvre pour le ministre de la Santé Xavier Bertrand, s'il veut vraiment changer les choses.

ISABELLE DURIEZ

(1) Inspection générale des affaires sociales.

(2) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.



IRÈNE FRACHON

Médecin, elle s'est battue contre tous pour le retrait du Mediator.

Irène Frachon pensait que le scandale éclaterait plus tôt. Depuis qu'en 2007 cette pneumologue de l'hôpital de Brest a découvert que le Mediator, un médicament utilisé comme coupe-faim, tuait, elle s'attendait à une déflagration. « Mais, au lieu de faire bang, à chaque fois cela faisait pschitt », raconte-t-elle. Pschitt, lorsqu'elle a alerté l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en 2007. Pschitt, quand le médicament a été retiré du marché en novembre 2009 sans que le nombre de victimes ait été évalué. Pschitt encore, quand le titre de son livre, « Mediator 150 mg. Combien de morts ? » (éditions-dialogues.fr), a été censuré à la demande des laboratoires Servier. Le « bang » a fini par arriver le 16 novembre dernier. Une étude confirmait ses craintes : le Mediator a fait au moins 500 morts, et plus de 3 500 personnes ont dû être hospitalisées. Tornado médiatique, entretien avec le ministre de la Santé, Xavier Bertrand... « Pour la première fois, j'ai eu l'impression de parler français, dit-elle. Jusque-là, on ne m'écoutait pas. »

A 47 ans, Irène Frachon n'a rien d'une héroïne et ne veut surtout pas en être une. Elle est avant tout un médecin dévoué à ses patients, hanté par ceux qu'elle a vus mourir, en particulier les victimes de l'Isoméride, un autre coupe-faim retiré du marché par Servier en 1997. « J'ai accompagné des jeunes femmes qui ont eu une mort atroce, par étouffement progressif », se souvient cette spécialiste de l'hypertension artérielle pulmonaire. Aussi, quand, en 2006, installée à Brest où elle a suivi son mari, elle lit un article dans la revue « Prescrire » dénonçant le maintien sur le marché d'un cousin de l'Isoméride, elle retient son nom : le Mediator. Sept millions de boîtes vendues en France chaque année aux diabétiques en surpoids et à des femmes au régime. Très vite, elle voit ce nom revenir dans le dossier médical de ses patients, mais aussi dans ceux de ses collègues cardiologues pour des cas de valvulopathies (valves

cardiaques abîmées) inexplicables. En 2008, elle obtient la preuve du lien entre les deux médicaments : ils contiennent la même molécule, la norfenfluramine. En étudiant les cas de valvulopathies non expliquées dans son hôpital, elle est « prise de vertige » : 70 % ont été traités avec le Mediator. Il lui faudra six visites à l'Afssaps pour convaincre les autorités de le retirer du marché.

« A partir du moment où j'ai réalisé l'ampleur du problème, je ne pouvais plus reculer,

explique-t-elle. L'état des patients se dégradait de mois en mois, et ce médicament inutile et toxique continuait à être commercialisé. » D'autres médecins avaient des doutes. Or, une poignée seulement lui a prêté main-forte. Pourquoi ? « Cela demande du temps. Moi, je ne partais plus en vacances avec mes quatre enfants. Aujourd'hui, ils savent que je ne les ai pas délaissés pour rien. » S'attaquer à un laboratoire qui fait 3,6 milliards d'euros de chiffre d'affaires demande du courage. Jacques Servier, son patron, continue de crier à la « fabrication », au complot. Intimidée, décredibilisée, Irène Frachon avoue avoir eu peur : « Ma chance est d'être un simple médecin hospitalier qui ne dépend pas d'un financement pour ses recherches ou son service, sinon ils auraient eu les moyens de me faire taire. » Sa parole dérange aussi parce qu'elle dénonce la faillite d'un système : l'Afssaps financée par les laboratoires (à 83 %, en 2005, selon une commission d'enquête du Sénat), les conflits d'intérêt de certains de ses experts liés à l'industrie pharmaceutique... « A d'autres d'approfondir ces questions : les politiques, les journalistes, les avocats... Mon rôle est terminé, dit-elle. Demain, je retourne à mes consultations. Je ne suis pas un justicier. Ma seule préoccupation est que les malades traités avec le Mediator soient reconnus comme des victimes par la justice. » Grâce à elle, ils ont des armes pour se battre.

BIO EXPRESS

- ✓ **1963** Naissance à Boulogne-Billancourt.
- ✓ **1989** Docteur en médecine.
- ✓ **1990** Marquée par le scandale de l'Isoméride à l'hôpital Antoine-Béclère (Paris).
- ✓ **2007** Repère les effets dévastateurs du Mediator.
- ✓ **2009** Obtient le retrait du marché du Mediator.