

Balance bénéfique/risque : qu'est-ce qui fait le poids ?

P. Chevalier, médecin généraliste

Cure d'amaigrissement à risque

Le 24 novembre 2009, l'Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) suspendait l'Autorisation de Mise sur le Marché du Médiator® (benfluorex), médicament autorisé comme « adjuvant du régime adapté chez des diabétiques avec surcharge pondérale » mais souvent utilisé comme médicament pour maigrir. Ce médicament était présent depuis 1976 sur le marché français (non commercialisé en Belgique). L'AFSSAPS mentionnait : « au total, 45 cas de valvulopathie chez des patients exposés au benfluorex ont été rapportés au système national de pharmacovigilance depuis sa mise sur le marché et jusqu'au mois de septembre 2009. » (1)..

En décembre 2010, les informations étaient précisées par l'AFSSAPS : « Les nouvelles données, notamment celles qui sont issues d'une étude réalisée à partir des données de remboursement de l'Assurance maladie à la demande de l'AFSSAPS, permettent de mieux préciser le risque de valvulopathie qui est clairement établi pour des durées de consommation de 3 mois et plus. Les complications sont observées principalement dans les 2 premières années de traitement. Le risque persiste dans les 2 années qui suivent l'arrêt et devient très faible au-delà, même si l'on ne peut exclure que des valvulopathies se développent plus tardivement. Les analyses conduisent à estimer que la prise du médicament a pu contribuer à provoquer ou à favoriser environ 500 décès dans les 5 années suivant le début du traitement pour l'ensemble de la population exposée sur les 30 années de commercialisation. De même, le risque d'être hospitalisé en cas d'exposition au médicament pourrait être de 0,5 cas pour 1000 patients traités » (2).

La fenfluramine et le benfluorex (tous deux commercialisés par la firme Servier !) ont un métabolite commun, la norfenfluramine. En raison de la possibilité de complications cardiaques, les spécialités contenant de la fenfluramine ou de la dexfenfluramine ont été retirées du marché en 1997. Comment la pharmacovigilance française a-t-elle pu ignorer pendant plus de 10 ans ce risque évident ?

L'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) apporte des réponses dans son rapport d'enquête. Dans la synthèse de ce rapport (3), l'IGAS parle de « l'incompréhensible tolérance de l'Agence à l'égard du Médiator®. La mission a eu connaissance de pressions exercées par des personnes appartenant aux laboratoires Servier ou ayant des liens d'intérêt avec eux sur des acteurs ayant participé à l'établissement de la toxicité du Médiator®. Le déroulement des événements relatés dans ce rapport est très largement lié au comportement et à la stratégie des laboratoires Servier qui, pendant 35 ans, sont intervenus sans relâche auprès des acteurs de la chaîne du médicament pour pouvoir poursuivre la commercialisation du Médiator® et pour en obtenir la reconnaissance en qualité de médicament antidiabétique. Pour reprendre une expression revenue à plusieurs reprises dans les témoignages recueillis par la mission, elle a « anesthésié » ces acteurs de la chaîne du médicament et même, selon deux anciens présidents de commission d'AMM, elle les a « roulés dans la farine ». A aucun moment pendant cette longue période, aucun des médecins experts pharmacologues, internes ou externes à l'Agence, n'a été en mesure de conduire un raisonnement pharmacologique clairvoyant et d'éclairer ainsi les choix des directions générales successives. »

Suite à cette affaire « Médiator », un rapport a été demandé par les autorités françaises au Pr B. Debré, Député de Paris et au Pr P. Even, Président de l'Institut Necker. Dans leur « Rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments » (4), ces 2 auteurs font, sur base d'un audit très large, de nombreuses propositions de réforme, entre autres le remplacement de l'AFSSAPS par une Agence du

Médicament pour l'évaluation et la surveillance du médicament. Ils insistent aussi sur la nécessité de compétence à tout niveau :

- compétence des experts internes, des membres des commissions et de beaucoup d'experts externes
 - "superexperts" internes sans conflits d'intérêt, bien rémunérés, détachés des universités et protégés par un statut et qui choisiraient eux-mêmes, selon la complexité ou le caractère exceptionnel du dossier, un ou deux experts éventuellement extérieurs, le recrutement des experts étant effectué par appel d'offres sur des critères scientifiques, biologiques ou cliniques d'excellence
 - compétence aussi des médecins prescripteurs, ce qui suppose une réforme profonde de l'enseignement de la thérapeutique avec au cours de la formation initiale, une meilleure et plus longue formation à la thérapeutique, avec apprentissage de la lecture critique et une formation et une information médicale continue indépendantes et de qualité.
- Ils fixent aussi des critères d'exigence en rapport avec les essais cliniques, à discuter avec les firmes à travers une structure permanente de concertation pour
- le type de pathologies pour lesquelles des médicaments devraient être trouvés et évalués
 - le refus d'avaliser les maladies inventées
 - le dessin (design) des essais cliniques français ou internationaux auxquels participent des centres français (protocole initial enregistré, discussion des critères d'inclusion, de jugement, analyse des effets indésirables, plans de gestion des risques, études post-AMM de phase IV dédiées aux effets indésirables, essais comparatifs plutôt que placebo)
 - le refus de remboursement pour les médicaments « me-too » ou sur base uniquement d'étude(s) de non-infériorité
 - contrôle de la gouvernance des essais (collecte des résultats, traitement statistique, sélection des malades, rédaction des articles)
 - publication de l'ensemble des essais
 - nécessité pour remboursement d'au moins 3 essais cliniques concordants et 4 ou 5 s'il y a un essai discordant
 - création d'une « Commission indépendante des contrôles et de la méthodologie d'évaluation des essais cliniques ».

Ces rapports de mission laissaient présager une réforme fondamentale en France. Le projet de loi annoncé en ce début août 2011 « est en retrait sur de nombreux points par rapport aux recommandations des parlementaires et des Assises du médicament » selon Prescrire (5).

Cette impression d'œuvre inachevée est malheureusement récurrente.

Entre rien et trop (peu)

Depuis l'affaire Médiator® détaillée ci-dessus, l'AFSSAPS fait du zèle : suspension le 17 février 2011 de l'AMM du buflomédil (Loftyl®) (6), avertissement aux prescripteurs concernant les risques hépatiques avec le nimésulide le 29 mars (7), suspension de l'utilisation des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos® et associations) le 9 juin pour faible augmentation du risque de cancer de la vessie (8), mise en garde à propos d'un risque hépatique avec la dronédarone (Multaq®) en juillet 2011 (9)

Ces décisions sont suivies (buflomédil, dronédarone) ou non (pioglitazone) au niveau de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Pour la pioglitazone, l'EMA déclare le 21 juillet 2011 que le rapport bénéfice/ risque de ce médicament reste favorable pour une population limitée de patients présentant un diabète de type 2, et recommande de nouvelles contre-indications et précautions (10)

Que ce soit au niveau de l'AFSSAPS ou de l'EMA, l'évaluation du rapport bénéfice/risque prête à discussion.

Crétinomimétiques ?

La première glitazone, la troglitazone, a été commercialisée aux USA, au Japon et au Royaume-Uni. Lors du signalement des premiers incidents hépatiques sévères, la FDA a opté pour une surveillance intensifiée, le Royaume-Uni a suspendu la commercialisation (11). Ce médicament sera retiré du commerce durant la même année 1998. La rosiglitazone (Avandia®) et la pioglitazone (Actos®) furent commercialisées dans nos pays dès 2002, après une évaluation jugée d'emblée insuffisante par la Revue Prescrire (12). Le risque cardiovasculaire initialement identifié n'a été reconnu comme suffisamment significatif pour inverser la balance bénéfice/risque qu'en 2010 par l'EMA malgré les nombreuses alertes de la presse ISDB (13). Pour la pioglitazone, la rareté des cancers de vessie observés n'est pas suffisante pour inverser le rapport bénéfice/risque selon l'EMA qui estime que ce médicament est utile pour certains diabétiques. Comment justifier, en l'absence de preuve d'efficacité autre que sur un critère d'amélioration d'HbA1c, sans preuve au point de vue morbidité/mortalité, avec prise de poids, que ce médicament est potentiellement bénéfique au niveau d'un groupe de patients ? Comment apprécier ce rapport bénéfice/risque à un niveau individuel ? Pour le patient diabétique qui sera atteint d'un cancer de vessie sous traitement par pioglitazone, quel sera le bénéfice de ce traitement ? Comment aborder, en début de traitement, une discussion utile et sincère avec le patient quant au bénéfice potentiel mais aussi aux risques de ce nouveau traitement ?

Le désaveu de la rosiglitazone et la méfiance vis-à-vis de la pioglitazone interviennent au moment où les gliptines (alias inhibiteurs de la DPP-4, médicaments agissant par la voie de l'incrétine) s'installent sur le marché des antidiabétiques oraux. L'histoire bafouille. Une première méta-analyse insistait sur l'efficacité faible des antidiabétiques agissant par la voie de l'incrétine (incrétinomimétiques comme l'exénatide (Byetta®) ou gliptines inhibant l'inactivation de l'incrétine) (14). Une deuxième méta-analyse concluait à un avantage théorique des gliptines mais à la nécessité urgente de données de sécurité cardiovasculaires et immunitaires, d'informations concernant la qualité de vie, les complications du diabète, le risque de décès (15). Une méta-analyse plus récente confirme que seules des données pour l'HbA1c sont disponibles, sans différence versus comparateur (metformine, glitazone, glimépiride) (16). La synthèse des données recueillies par la FDA concernant la sitagliptine montre cependant, versus autres traitements du diabète, un risque de pancréatite multiplié par 6 et un risque de cancer du pancréas multiplié par 2,4 ainsi qu'un risque plus élevé de survenue d'autres cancers (17).

Des difficultés de conclure

Si les faits nous montrent qu'une politique du médicament rationnelle, visant efficacité et sécurité pour les patients reste bien difficile à établir face à des conflits d'intérêt, ils nous montrent aussi que, à répétition, arrivent sur le marché des médicaments pour lesquels nous ne disposons pas de tous les éléments nécessaires afin de déterminer leur balance bénéfice/risque. En l'absence d'alternative thérapeutique réelle, une option thérapeutique nouvelle peut être envisagée dans un cadre de surveillance stricte, avec pharmacovigilance active et relayée instantanément au niveau international. En cas d'alternative thérapeutique validée, l'option de la nouveauté ne peut se justifier, que le mécanisme d'action soit nouveau ou non, qu'avec des preuves suffisantes d'un bénéfice potentiel réel pour le patient, avec aussi une sécurité proportionnellement acceptable.

Dans toute situation, l'information dont nous disposons ou pas, doit être abordée de façon adéquate et individualisée, avec le patient concerné.

Références

1. AFSSAPS.
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/940350572a505289d4ca479184f579b4.pdf
2. AFSSAPS. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mediator-R-et-ses-generiques-recommandations-concernant-le-depistage-d-atteintes-valvulaires-et-le-suivi-des-patients-exposes-au-benfluorex-Lettre-aux-professionnels-de-sante/%28language%29/fre-FR>.
3. IGAS. http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_MEDIATOR.pdf.
4. Debré B, Even P. Rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments » <http://www.atoute.org/n/IMG/pdf/rapport-debre-even-mediator.pdf>.
5. Prescrire . [Projet de loi sur les médicaments : des progrès, et des manques](http://www.prescrire.org/fr/)
<http://www.prescrire.org/fr/>
6. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Suspension-de-l-AMM-de-toutes-les-specialites-contenant-du-buflomedil-a-compter-du-17-fevrier-2011-forme-orale-et-formes-injectables-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.
7. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Medicaments-contenant-du-nimesulide-administres-par-voie-generale-Informations-importantes-de-pharmacovigilance-relatives-au-risque-hepatique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.
8. [http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-dont-l-AMM-a-ete-recemment-suspendue-ou-dont-la-commercialisation-a-ete-arretee-ou-est-en-cours-d-arret/Medicaments-dont-l-AMM-a-ete-recemment-suspendue-ou-dont-la-commercialisation-a-ete-arretee-ou-est-en-cours-d-arret/ACTOS-R-COMPETACT-R/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-dont-l-AMM-a-ete-recemment-suspendue-ou-dont-la-commercialisation-a-ete-arretee-ou-est-en-cours-d-arret/Medicaments-dont-l-AMM-a-ete-recemment-suspendue-ou-dont-la-commercialisation-a-ete-arretee-ou-est-en-cours-d-arret/ACTOS-R-COMPETACT-R/(language)/fre-FR).
9. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mise-en-garde-de-l-Afssaps-sur-l-utilisation-de-la-dronedarone-Multaq-R-chez-les-patients-atteints-de-fibrillation-auriculaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.
10.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002277/smops/Positive/human_smop_000258.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d127.
11. LRP. Troglitazone et risque hépatique. Revue Prescrire 1998;18(181):115.
12. LRP. Rosiglitazone - Avandia°, pioglitazone - Actos°. Deux nouveaux antidiabétiques oraux trop peu évalués. Rev Prescrire 2002;22(231):569-77.
13. LRP. Rosiglitazone : vers une suspension d'AMM européenne, enfin ! Rev Prescrire 2010;30(325):817.
14. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298:194-206.
15. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL.. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. [Cochrane Database Syst Rev 2008, Issue 2](http://www.cochrane.org/CD006950).e.
16. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2011;13:594-603.
17. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Increased incidence of pancreatitis and cancer among patients given glucagon like peptide-1 based therapy. Gastroenterology 2011 doi 10.1053/j.gastro.2011.02.018 (unedited manuscript accepted for publication).