

# LA LETTRE DU

Périodique trimestriel  
N° 71 - septembre 2011

Bureau de dépôt: Charleroi  
Éditeur responsable: Michel Jehaes  
Place Ferrer, 2-6043 Ransart

BELGIQUE - BELGIE  
P.P.  
CHARLEROI  
6/155  
P701112



JAUNE = il est temps de verser  
ROUGE = c'est le dernier !

## Éditorial

### Une clé sous le paillason ?



Edito .....	33
Nouvelles du front... de la publavigilance .....	34
Inverse Benefit Law .....	37
Compléments alimentaires : l'Europe développe une réglementation performante .....	38
Brève .....	40
Balance bénéfice/risque : qu'est-ce qui fait le poids ? .....	41
La table des niveaux de preuves .....	44
Brève .....	44
Redresseurs de Médiateur .....	45
Lettre aux abonnés de La Lettre du GRAS .....	47

#### Quel paillason ?

Le GRAS s'interroge, interroge ses membres sur son avenir, sur les attentes, espoirs, investissements futurs de chacun d'entre eux. En cette fin de mois d'août 2011, des lignes seront tracées ou prolongées. Mettre la clé sous le paillason ? C'est une possibilité. Reste à préciser le paillason et la clé. Si un paillason est un essuie-pieds, il est aussi une couverture en paille pour les couches et les plantes pour les abriter du froid ... et assurer ainsi une croissance future.

#### Quelle clé ?

La clé, c'est 20 ans de travail, d'approche critique et rigoureuse, collaborative, interdisciplinaire, à contre courant majoritaire souvent mais aussi relayant et relayée par d'autres personnes, groupes, projets. La Lettre du GRAS publiera, en toute transparence, l'évolution de la réflexion de ses membres et des décisions envisagées ou prises.

Dans l'attente, un trousseau de clés vous est offert dans ce numéro de La Lettre du GRAS.

#### Crétinomimétiques ?

L'éditorial de juin 2007 de la Lettre du GRAS s'intitulait « Le sucre : l'histoire ne se répète pas, elle bafouille ». Cet éditorial soulevait les problèmes d'évaluation insuffisante des thiazolidinediones (glitazones) dans le traitement du diabète de type 2 avec les mêmes déficiences dans les premiers dossiers concernant les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines agissant par la voie de l'incrétine), rejoints ensuite par les **incrétinomimétiques** (exénatide et liraglutide). Le constat, quatre ans après, reste bien semblable, au pays des crétinomimétiques... Cette constatation est replacée dans le cadre plus large d'une évaluation insuffisante des risques liés à un médicament lors de sa mise sur le marché : l'affaire du benfluorex (Mediator®) est rappelée dans plusieurs articles de ce numé-

Groupe de Recherche et d'Action pour la Santé

Association sans but lucratif – Rue de Courcelles, 154 - 6044 ROUX

ro de la Lettre du GRAS. Ce qui inquiète surtout c'est la répétition des mêmes erreurs, souvent sans correction de celles-ci. Des espoirs naissent cependant en France, dans une atmosphère de grand nettoyage suite à l'affaire Mediator®. Il s'agit, par exemple, du retrait de recommandations de bonne pratique suite à un non respect des règles de gestion des conflits d'intérêt des experts (thème très important pour le GRAS !) ayant participé à leur élaboration. (Voir LLG n° 72).

Une évaluation insuffisante des risques potentiels paraît aussi de plus en plus évidente pour les parabènes, substances utilisées comme conservateurs dans les aliments, les cosmétiques mais aussi les médicaments et leurs risques potentiels (effet cancérigène, infertilité masculine). Une gestion cohérente et rationnelle par les autorités avec mise en place des dispositions légales adaptées (et préventives) est bien rare. L'élaboration d'une réglementation performante concernant les compléments alimentaires en Europe se dessine cependant.

#### **Ou ne pas mourir idiot...**

Vous apprendrez dans cette Lettre ce que veut dire la Loi du bénéfice inverse : plus le marché d'un médicament est étendu, plus sa balance bénéfique/risque devient défavorable. Les Actions proposées par le GRAS vous offrent aussi un éventail de pistes de réflexion, de critiques,

d'interventions possibles pour améliorer les soins.

#### **Tiers Monde**

Les problèmes de santé, entre autres liés à l'utilisation appropriée ou non à des médicaments dans le Tiers Monde demeurent une des préoccupations du GRAS. Dans LLG 72 également, nous rapportons l'affaire du Trovan, antibiotique proposé pour le traitement de la méningite par la firme Pfizer. Dans l'étude réalisée, des enfants nigériens sont décédés. Leurs parents viennent enfin, après 15 ans, d'obtenir la condamnation de la firme. Tout autre est l'intérêt d'une vaccination antiméningococcique dans ces pays de la ceinture africaine de la méningite. Dans ce cas ce sont des fonds OMS ou privés qui ont financé des recherches aux résultats très prometteurs.

Dans un autre problème majeur au point de vue santé publique dans de nombreux pays du tiers-monde, l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine, un espoir voit le jour suite à des recherches montrant l'intérêt d'un traitement antirétroviral préventif de cette infection. Cette possibilité, simultanément à d'autres questions d'ordre scientifique, repose le problème de l'autorisation de fabrication/vente de génériques d'antirétroviraux dans le tiers monde.



P. Chevalier

## **NOUVELLES DU FRONT... DE LA PUBLIVIGILANCE**

**ACTION° 63 : DEPISTAGE DE L'OSTEOPOROSE – MSD (4.2002) :** *campagne de dépistage de l'ostéoporose non-justifiée, en collaboration avec les pouvoirs communaux et associatifs entraînant un surcoût d'exams complémentaires et inquiétant inutilement les femmes ménopausées (suites)*

Un dépistage de l'ostéoporose par mesure de densité osseuse du talon (méthode peu fiable !) a été organisé au Hôme St Joseph à Charleroi à l'initiative de la firme Servier® qui commercialise le Protelos®, médicament indiqué contre l'ostéoporose à base de Strontium.

Quoique le remboursement de ce produit soit accordé par l'INAMI aux femmes de 80 ans ostéoporotiques avec un T Score < -2,5 (mais quelle personne n'est pas ostéoporotique à cet âge ! ?), l'intérêt thé-

rapeutique du Protelos® semble très limité au vu de ses effets secondaires et de ses interactions (1). Selon la Revue Prescrire (2), autant se passer du Protelos !

(1) Fiche de transparence TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE L'OSTÉOPOROSE – juillet 11 2008 [http://www.cbip.be/pdf/TFT/TF\\_Osteop\\_Srt.pdf](http://www.cbip.be/pdf/TFT/TF_Osteop_Srt.pdf)

(2) Prescrire Rédaction « Stontium et ostéoporose : balances bénéfiques-risques de plus en plus défavorables » *Rev Prescrire* avril 2010 (30) ; 318 : 261

**ACTION N° 102 : ALZHEIMER (8/2007) : privilégier les approches non médicamenteuses. Sensibilisation des prescripteurs et du public. - SUITES –**

Démence: quatre alternatives efficaces aux traitements médicamenteux

Les médicaments ne sont pas d'une grande utilité pour la prise en charge de la démence mais y a-t-il des solutions alternatives ? Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) a analysé trente formes de prise en charge non médicamenteuses. Des données scientifiques montrent l'efficacité de quatre d'entre elles. Le soutien psychologique, social et la formation de l'entourage sont à privilégier à domicile. En institution, la formation du personnel soignant diminue l'usage des moyens de contention. Enfin, l'activité physique et la stimulation des fonctions cognitives exercent un effet positif sur la personne souffrant de démence. Deux conditions pour le succès des ces interventions : un suivi professionnel régulier et un ajustement de l'intervention au patient et à son entourage. Force est de constater que les données scientifiques manquent pour tirer des conclusions relatives aux autres interventions.

Communiqué de presse du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) <http://kce.fgov.be>

A Charleroi, dans le cadre de la campagne de sensibilisation au dépistage précoce de la maladie d'Alzheimer qui se déroulera à partir du 21 09 2011, des séances de formation des acteurs de la santé sont organisées par une large plateforme (hôpitaux, firmes pharmaceutiques, organisations professionnelles). Le GRAS critiquait déjà ce genre d'initiative en 2007 : « *La campagne médiatique actuelle concernant la maladie d'ALZHEIMER vise surtout à promouvoir le traitement médicamenteux de cette affection. Les messages qui y sont développés sont à l'emporte pièce et trompeurs : « 7 malades sur 10 n'ont pas accès au traitement (Le Soir 17.08.07) », « plus tôt dépisté = plus tôt soigné = gagner du temps sur la maladie.» C'est oublier que l'efficacité des médicaments anti-Alzheimer étant modeste et transitoire et leurs effets indésirables nombreux, il faut se demander régulièrement si leur prescription est réellement utile au patient et s'il ne faut pas leur préférer les prises en charge de type non médicamenteux (baluchonnage, cantous, cafés de la mémoire, snoezelen,...) » Pour plus d'infos, voir LLG 56, p.50-51. - LLG n°63, septembre 2009.*

**ACTION n° 112: DANGER DE CERTAINS ASPECTS DES PLANS DE GESTION DES RISQUES DE L'EMEA (5.2008) :**

Des plans de gestion des risques sont imposés aux firmes pharmaceutiques par l'EMEA (Agence Européenne du Médicament) ces dernières années en contrepartie de l'acceptation (par l'EMEA) d'une accélération de l'enregistrement de nouveaux médicaments et donc de leur mise sur le marché. Ces plans peuvent également comporter du matériel éducatif pour les patients. Plutôt que de donner aux firmes encore plus de latitude dans leur communication avec les patients et les consommateurs en général, mieux vaut veiller à ce que ces firmes divulguent toutes les données pertinentes sur leurs médicaments. Revendication politique LLG n°58, juin 2008 (suite).

La firme Novartis a envoyé en mai 2011 aux médecins généralistes belges une fiche d'information pour médecins et pharmaciens « pour une utilisation sûre et efficace du médicament » OMBREZ® (Indacaterol). Cette mesure est censée garantir une utilisation sûre de ce médicament dans le cadre d'un plan obligatoire de mitigation des risques, condition de sa mise sur le marché européen. Ce « matériel éducatif complémentaire » n'apporte rien de plus que la notice scientifique si ce n'est que, pour une fois, sa police permet une lecture aisée aux patients presbytes. Si Novartis rappelle bien que

pas être utilisé chez les patients asthmatiques ou susceptibles de l'être, la lettre d'accompagnement signale que « la bronchodilatation est la pierre angulaire de la prise en charge de la BPCO (réf GOLD 2010) ».

Tiens... et nous qui croyions que c'était l'arrêt du tabagisme ! ?

Novartis® s'est engagé à rappeler les RBP (Recommandations de Bonne Pratique) relatives à la prise en charge de la BPCO lors de la présentation de son produit. A vous de nous dire si c'est bien le cas si vous recevez encore les délégués médicaux ...

#### **AUTRE ACTION CONNEXE DU GRAS SUR CE THEME :**

##### **ACTION N°124 : LIPITOR® de Pfizer (6/2010) :**

Un service d'éducation à la santé irremplaçable ! En juin 2010, pour rassurer le patient qui s'inquiéterait devant la diminution de taille de ses comprimés de Lipitor, Pfizer a créé un carnet de feuillets destinés au patient reprenant le message « Même Lipitor®, comprimé plus petit ». On s'attendrait à mieux comme « service d'éducation à la santé ». C'est un peu gros ... !  
cfr LLG n° 68, décembre 2010.

**ACTION N° 128 (8/2011) : NANOPARTICULES :** pour une pharmaco et matériovigilance accrues des produits contenant des nanoparticules. *Dans le doute, appliquons le principe de précaution tant en pharmacologie clinique qu'en médecine du travail (protection des travailleurs exposés).*

Certains produits cosmétiques (crèmes de protection solaire de type fluide ou rouges à lèvres p. ex.), certains pansements actifs (Acticoat Flex 3®p.ex.), certaines technologies diagnostiques (imagerie, miniaturisation des systèmes de surveillance « nomade ») ou thérapeutiques (vaccins, implants, thérapies géniques, neuroprothèses, biomatériaux, thérapies anticancéreuses dites de « vectorisation » ou d'hyperthermie) exposent les usagers à de très petites particules susceptibles d'être résorbées dans l'organisme. Beaucoup d'incertitudes persistent sur le devenir et l'innocuité de ces nanoparticules dont l'usage va croissant. Des études toxicologiques démontrent le passage de nanoparticules à travers certaines membranes biologiques (alvéolo-capillaire pulmonaire et intestinale) ainsi que des similitudes d'effets de certains nanotubes de carbone avec les fibres d'amiante. Pour une nanoscience responsable, il importe de progresser dans l'évaluation des risques humains et environnementaux liés aux nanotechnologies. Le cadre juridique actuel doit être adapté (traçabilité, mention dans l'étiquetage, métrologie, production annuelle inférieure au tonnage requis par la réglementation européenne REACH pour déclencher l'obligation d'enregistrement de la substance,...). Méfions-nous de l'euphorie suscitée dans certains milieux par la convergence NBIC (Nano, Biotechnologies connectées aux sciences Cognitives et de l'Information), rapprochement interdisciplinaire surnommé en anglais « small BANG » (Bits, Atoms, Neurons, Genes).

#### **PLUS D'INFOS :**

Prescrire Rédaction « Nanotechnologies (1<sup>ère</sup> partie): les enjeux et les sources d'exposition de la population aux nanoparticules» *Rev Prescrire* Avril 2009 ; **29** (314) : 942-945.

Prescrire Rédaction « Nanotechnologies (2<sup>ème</sup> partie): Evaluer les risques et protéger sans attendre » *Rev Prescrire* Avril 2010 ; **30** (318) :294-300.

[www.debatpublic-nano.org](http://www.debatpublic-nano.org)

[www.nanosafe.org](http://www.nanosafe.org)

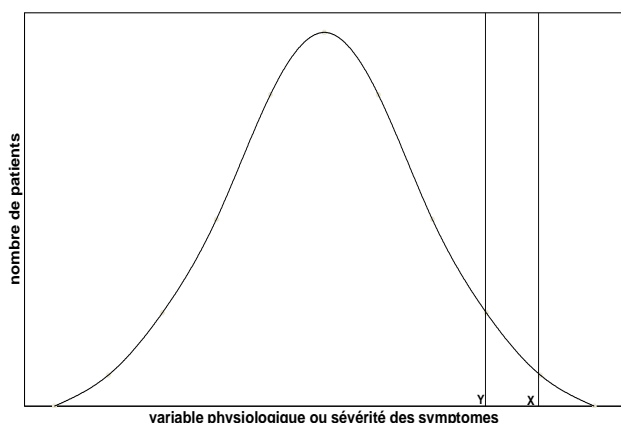
Comité de lecture: avant publication, tout article est « peer-reviewed ».  
Le comité de lecture permanent est constitué par : François Baivier,  
Marc Bouniton, André Crismer, Monique Debauche, Pascaline d'Otreppe,  
Patricia Eeckeleers, Axel Hoffman, Michel Jehaes et Zoé Pletschette.  
Des lecteurs « extérieurs » sont sollicités à la demande suivant les articles.

# INVERSE BENEFIT LAW

Par analogie avec l'*Inverse Care Law* (les patients qui ont le plus besoin des soins sont ceux qui y ont le moins accès), Brody et Light viennent d'introduire en santé publique le concept d'*Inverse Care Benefit* (1) qui peut s'exprimer de la façon suivante :

Plus on étend le marché d'un médicament, plus sa balance bénéfice/risque devient défavorable

La taille du bénéfice peut s'exprimer par l'inverse du NNT (2) et la taille du risque par l'inverse du NNH. En élargissant la population ciblée par le marché on augmente le NNT (diminution du bénéfice) tandis que le NNH reste constant. Il en résulte une détérioration de la balance bénéfice/risque et donc un effet négatif en termes de santé publique.



X correspond à un seuil evidence-based d'initiation de traitement et la population mise sous traitement est exprimée par l'aire sous la courbe à la droite de X. Y correspond à un seuil marketing-based et la population ciblée par le traitement est exprimée par l'aire sous la courbe à la droite de Y. Le « left shift » de X vers Y réduit l'efficacité du traitement en l'administrant à des patients à moindre risque ou présentant des symptômes moins sévères (augmentation du NNT), tout en exposant beaucoup plus de patients au risque d'effets indésirables

Les stratégies utilisées par l'industrie pharmaceutique pour élargir le marché des médicaments sont bien connues : abaisser les seuils diagnostique et thérapeutique des maladies, focaliser l'intérêt sur des critères de substitution, exagérer l'efficacité et minimiser les effets secondaires, élargir le champ des maladies, inventer de nouvelles pathologies (*disease mongering*), encourager les prescripteurs à utiliser le médicament dans des indications non agréées (*off label use*).

Toutes ces stratégies consistent en un glissement vers la gauche (*left shift*) de la population utilisant le médicament (voir figure). Le seuil X est *evidence-based* et la population concernée est décrite p

par l'aire sous la courbe à sa droite ; c'est une petite fraction de la population, avec un NNT relativement faible et donc un grand bénéfice thérapeutique. Le seuil Y est *marketing-based* : de par les propriétés de la courbe de gauss, un petit glissement de X vers la gauche entraîne une beaucoup plus forte augmentation de Y et l'aire sous la courbe (la taille du marché du médicament) augmente de façon exponentielle. Mais au prix d'une importante perte d'efficacité car le NNT augmente lui aussi de façon exponentielle. Quant au NNH, il reste constant mais s'applique à un nombre considérablement plus élevé de patients. Ce qui contribue à voir émerger des effets délétères graves et peut éventuellement aboutir au retrait du médicament.

Quelques exemples :

- Abaisser les seuils des cibles de traitement : en abaissant la TA cible chez les hypertendus non diabétiques de 150/90 (1999) à 140/90 (2006) ou, plus récemment, en essayant d'abaisser le taux d'HbA1c cible chez les diabétiques de 7% d'HbA1c à 6.5%. Ces petites variations correspondent à une extension considérable des ventes des médicaments concernés mais à une augmentation tout aussi considérable du NNT. On observe un résultat similaire quand on passe de l'utilisation des statines en prévention secondaire vers leur utilisation en prévention primaire des affections cardiovasculaires. Le lobbying de l'industrie pharmaceutique auprès des auteurs de guidelines est inévitable, au vu des nombreux conflits d'intérêts relevés chez ces auteurs. Dans un article publié en 2002, Choudhry a montré que 85% des auteurs de guidelines avaient été payés par des firmes pharmaceutiques dans le cadre d'essais thérapeutiques et que 38% d'entre eux avaient été consultants ou membres du personnel de firmes pharmaceutiques (3).
- *Disease mongering* : l'introduction des concepts de « TA normale élevée » (130-139/85-89 mmHg) ou de « préhypertension » (120-139/80-89 mmHg) a ouvert la porte à des études préconi

sant l'usage préventif d'antihypertenseurs dans ces nouveaux patients « à risque » (4). Le NNT devient ici gigantesque.

- Elargir le champ des maladies : les firmes ont promotionné l'usage des SSRI en insistant sur leur sécurité d'emploi nettement meilleure que celle des tricycliques précédemment employés. Résultat : ils ont progressivement été prescrits chez des patients présentant des symptômes dépressifs de plus en plus légers ou ne rencontrant pas les critères du DSM IV ; l'épidémiologie de la dépression s'en est trouvée complètement bouleversée, le nombre de patients étiquetés « dépressifs sévères » ayant depuis lors considérablement augmenté. Un autre exemple est celui des neuroleptiques, préconisés dans le traitement de la phobie sociale. Cela peut aller jusqu'à des pratiques extrêmes et caricaturales : Astra Zeneca a lancé au Canada une étude destinée à montrer l'efficacité du Seroquel™ sur le rougissement (flushing) chez des patients atteints de pho-

bie sociale. Il ne s'agit plus là d'un critère de jugement (*outcome, end point*) pertinent, mais d'un symptôme mineur et aspécifique de cette pathologie et l'étude fait clairement prévoir que le marché-cible du Seroquel veut s'étendre aux patients simplement atteints de timidité.

- Off label use : la récente affaire du Mediator™ en France en est un tragique exemple.

Baudouin DENIS, MG

1) Brody H, Light DW. The inverse benefit law: how drug marketing undermines patient safety and public health. Am J Public Health. 2011 Mar;101(3):399-404.

2) *Number Needed to Treat* : nombre de patients qu'il faut mettre sous traitement pour voir 1 patient amélioré par ce traitement. Plus le NNT est grand, moins le bénéfice du traitement est important. *Number Needed to Harm* : nombre de patients qu'il faut mettre sous traitement pour voir émerger 1 effet indésirable dû à ce traitement. Plus le NNH est grand, plus le risque lié au traitement est faible.

3) Choudry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA*. 2002;287:612-617.

4) Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*.

## Compléments alimentaires :

Au sein de l'Union Européenne, les compléments alimentaires font depuis 2006 l'objet d'une réglementation précise qui définit leur nature exacte et doit garantir leur pureté et leur sécurité.

A l'instar d'une réglementation similaire aux Etats-Unis et suite à de nombreuses observations cliniques et épidémiologiques, il a en effet paru important de protéger davantage le consommateur.

Mais nombre de substances commercialisées comme compléments alimentaires ne se soumettent pas à cette réglementation. Les contrôles réalisés par les différentes administrations chargées de la répression des fraudes, font constater, bien évidemment dans les limites des échantillonnages habituels, entre 10 et 15 % d'anomalies.

Les compléments ne sont pas tous vendus dans un cadre d'officines soumises à des règles professionnelles.

On les trouve un peu partout. Il convient ainsi

d'être vigilant quant à la composition, l'origine et la durée de vie de ces composants car certains peuvent avoir un impact considérable sur la santé, notamment en relation avec certains modes de vie qui comportent des choix individuels faisant préférer les compléments à des traitements ou préventions plus rationnels.

Nombre de culturistes s'alimentent ainsi avec des préparations très, sinon trop, riches en protéines, classées comme compléments mais comportant souvent également des ajouts d'hormones en dehors de tout contrôle pharmacologique.

Très souvent, ces choix sont certes délibérés, mais mal informés sur les conséquences à terme

Plus grave est le fait encore que de très nombreux compléments alimentaires banals importés d'Asie comportent également de forts résidus, par exemple de testostérone, sans que le consommateur en soit averti de façon explicite.

La base scientifique permettant de justifier l'usage régulier de compléments est faible et ne se trouve pas en adéquation avec les messages de certitude promus par le marketing des produits, ni par ailleurs avec leurs coûts. Un très grand nombre de composés dits « polyvitaminés » contiennent de simples traces de substances actives sans pour autant indiquer les doses réelles et sont rapidement périmés sans que des dates de péremption correctes soient identifiables.

L'usage des compléments devrait être exceptionnel en pratique courante tant les véritables carences alimentaires sont devenues rares en Europe. Parmi ces exceptions, on pourrait compter la vitamine D pour les bébés et les personnes âgées, dont le régime normal en est souvent appauvri et ne rejoint pas la dose journalière requise.

La problématique de l'abondant usage des compléments semble pouvoir être rangée dans la catégorie des inadaptations existantes entre cultures socio-populaires et cultures médico-scientifiques au même titre que certaines pratiques diététiques ou certains aspects du thermalisme dont le déclin semble assuré à long terme. On est mal à l'aise de retrouver ces compléments dans les pharmacies où ils bénéficient de l'aura scientifique des lieux augmentée souvent, hélas, des conseils appuyés de tenanciers d'officines.

Malgré le manque d'évidence scientifique, la promotion d'un très grand nombre de compléments véhicule des "messages d'utilité sanitaire" (allégations de bénéfice sanitaire = health claims) donnant l'assurance que leur consommation apporte des bénéfices plus ou moins importants de prévention, de contrôle ou de guérison de maladies. L'insistance des messages et le volume du marketing qui leur est consacré fait admettre l'idée que ces allégations sont le seul motif de vente des compléments.

Depuis peu ces messages (health claims) sont heureusement fortement réglementés par une législation européenne ad hoc ([www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/nutrition.htm](http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/nutrition.htm)).

En effet, chaque producteur voulant afficher ce type de prétention sur son produit ou s'en servir pour sa publicité, doit soumettre un dossier à l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA: European Food Safety Authority) laquelle fait vérifier la véracité et le degré de preuve des messages par un collège d'experts en provenance de tous les pays de l'Union.

Ceux-ci ne vérifient pas uniquement les arguments de plausibilité biologique mais également, les arguments statistiques, cliniques et épidémiologiques. C'est aux producteurs qu'incombe la charge d'apporter la preuve de leurs assertions scientifiques.

Ce travail fourni par l'EFSA est immense au vu du grand nombre de produits en question que la culture médico-industrielle de ces 2 derniers siècles a accumulé sur le marché. Les premiers lots de décisions sont à présent disponibles et sont impressionnants tant les impacts sur la consommation et surtout l'utilisation de ces produits semblent devenir importantes et on ne peut qu'être stupéfait quant à l'étendue de ce qui représentait une véritable escroquerie. Évidemment, seuls les messages seront interdits, et non les produits. Mais à long terme, l'incitation à la consommation infondée s'estompera

On ne peut que se féliciter de ces développements qui permettront sans doute à terme une meilleure prise de conscience de la part des consommateurs et des patients et des changements de comportements nutritionnels durables et plus utiles. Certes, l'impact devra faire l'objet de plus amples recherches mais on peut déjà assumer des gains d'information et des gains de crédibilité pour les autres messages de prévention sanitaire (cf. certaines eaux minérales à haute teneur en sel vantées comme contribuant au traitement de certaines affections alors que leur salinité n'est nullement bénéfique).

Ainsi également, certains produits laitiers très sucrés vendus à prix d'or comme riches en lactobacilles biologiquement non-définis avec la prétention de stimuler l'immunité (par application d'observations désuètes du Dr. Metchnikoff, élève de Pasteur), disparaîtront probablement des rayons des magasins d'alimentation. Ces petits flacons sont produits par de très grands groupes alimentaires. Il n'y a donc nullement à voir dans ces développements un triomphe indu de la grande industrie du médicament, débarrassée de compétiteurs modestes et vulnérables.

Cette évolution en matière de compléments alimentaires montre qu'il est possible de développer en Europe une réglementation performante protégeant les intérêts de santé de la population et susceptible d'aider à développer les moyens de pré-

vention et de traitement.

En d'autres termes, si un grand nombre de réformes sont nécessaires, elles sont aussi possibles. La Lettre du Gras reviendra prochainement sur le scandale du Médiateur en France et les pratiques nombreuses de persuasion, qui restent licites mais illégitimes.

Il faut aussi se pencher sur l'intérêt croissant en Europe pour l'évaluation des effets liés à l'introduction de nouvelles technologies en médecine et de la détermination du service médical rendu.

L'assainissement des pratiques marchandes développées en médecine est un processus lent mais doit se faire à tous les niveaux.

Dans ce contexte, si la législation évolue, son détournement doit faire réagir. Un exemple autrement remarquable de ce détournement de la législation sur les dispositifs médicaux peut être trouvé avec le Tazectan®, un composé minéral vendu comme dispositif mais promu effectivement comme médicament. Le site internet de la firme qui le produit le présente, sans l'ombre d'un doute, comme un moyen de traitement des diarrhées infantiles supérieur aux antibiotiques, car n'engendrant soi-disant pas de trouble de la flore digestive. Cette présentation obscurcit le fait que la très grande majorité des diarrhées n'ont besoin d'aucun traitement hors celui visant la réhydratation de type saline-glucose et que l'usage systématique des antibiotiques rencontrerait par ailleurs de très nombreuses réserves voire des contre-indications par l'effet induit d'allongement du temps d'excrétion des pathogènes ou l'augmentation de la production de toxines de type Shiga. Evidemment, des observations expérimentales anciennes montreront des effets de l'alginate sur les sécrétions mucosales, mais ceci en dehors de toute manifestation vérifiable d'effet clinique. Le Tazectan® est donc dans toutes les mains sans être passé par une autorisation de mise sur le marché basée sur des preuves objectives de sécurité et d'efficacité. Pire : la boîte comporte un sigle de conformité à la législation européenne de sécurité des

dispositifs médicaux sous la forme d'un grand E du style retrouvé sur les jouets. Cette législation sur les dispositifs a été créée pour éviter la mise en circulation sur le marché européen de dispositifs invasifs de qualité inférieure ; elle n'est pas gérée de façon centralisée mais par délocalisation auprès des autorités des Etats-Membres qui eux confient souvent l'octroi de ces labels de conformité à des agences ou associations techniques privées. Ce grand E n'a donc rien à voir avec celui présent sur une boîte de médicaments.

Certes, les labels décernés sont dans la très grande majorité des cas conformes aux normes spécifiées dans des cahiers de charges techniques régulièrement mis à jour et des tests de vérification s'appliquent. Notons cependant que les normes prévues dans ce cas de figure n'incluent que des normes de sécurité et non d'efficacité, ni d'élément de vigilance pharmaceutique ou d'évaluation des effets pratiques des traitements dans le contexte de leur indication réelle. Combien de boîtes de Tazectan® auront été prescrites finalement là où la réhydratation aurait assuré un rétablissement plus rapide ?

Rappelons ici le principe qui fait que dans le doute réglementaire, c'est la responsabilité du prescripteur qui s'applique pour son acte individuel de prescription et que l'ensemble de tels actes doit être fondé sur des bases informées. Qu'en est-il alors dans ce cas de figure ?

Dr N.N.

ACTIONS CONNEXES du GRAS :

**ACTION n° 79 : POUR UN MEILLEUR CONTRÔLE DES NUTRIMENTS** (novembre 2003) :

*chondroprotecteurs, antioxydants, phyto-oestrogènes,... souvent présentés comme des traitements des maladies dégénératives (arthrose, DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), ostéoporose ménopausique,...) sans les garanties d'un médicament (enregistrement, contrôle des prix et de la qualité, publicité encadrée). LLG n° 51, 09-2006*

## B R E V E

Nizoral® (kétoconazole) comprimé 200mg, est un médicament indiqué dans le traitement des infections fongiques. Il est autorisé en France depuis

1982 est commercialisé par les laboratoires Janssen-Cilag. La fréquence et la sévérité du risque de toxicité pour le foie sont plus élevées que celles

des autres traitements antifongiques disponibles sur le marché. Compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques répondant aux besoins des patients, l'Afssaps recommande de ne plus utiliser Nizoral® (kétoconazole) par voie orale pour le traitement des infections fongiques.

L'utilisation par voie locale des médicaments à base de kétoconazole demeure possible, étant donné le très faible passage dans la circulation sanguine et l'absence de signalements de toxicité hépatique avec cette voie d'administration. [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)

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

### 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 métabo-

lite 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 miss

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);

- 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 laissent 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 Médiateur® 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 re-

connu 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, le mécanisme d'action étant 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.

P.Chevalier, MG

### Références

1. AFSSAPS. [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/940350572a505289d4ca479184f579b4.pdf](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-suiti-des-patients-exposes-aubenfluorex-Lettre-aux-professionnels-de-sante/%28language%29/fre-FR>.
3. IGAS. [http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese\\_MEDIATOR.pdf](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/>
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](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.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).

## La table des niveaux de preuves

Le centre d'Evidence Based Medecine (Oxford) vient de mettre à jour son tableau de niveaux de preuves (la première version datait de 1998), en fonction du type de questions que le clinicien se pose :

1. Est-ce que ce test de diagnostic ou de monitoring est fiable ?
2. Quel est le pronostic ?
3. Quels sont les bénéfices de ce traitement
4. Quels sont les effets secondaires habituels de ce traitement ?
5. Quels sont les effets secondaires rares de ce traitement ?
6. Est-ce que ce test de dépistage est fiable

Pour chaque question il y a quatre ou cinq niveaux

de preuves.

Grâce à ce tableau, en fonction du type de question qu'il se pose, le clinicien pourra d'emblée orienter ses recherches vers les études les plus adaptées et pourra aussi conseiller le patient sur la validité des arguments des réponses apportées.

Ce tableau est accompagné d'un mode d'emploi très clair et concis et d'un glossaire des termes couramment utilisé en EBM.

On vous recommande de visiter ce site et d'imprimer le tableau, pour le garder sous la main. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

André CRISMER, MG.

## B R E V E

La clométocilline (Rixapen®), un antibiotique du groupe des pénicillines, est retirée du marché belge pour des raisons commerciales.

L a p é n i c i l l i n e V (phénoxyéthylpénicilline) (est une alternative valable à condition de bien respecter les modalités d'administration: 3 prises par jour en dehors des repas (1 heure avant ou 2 heures après le repas).

Bon à savoir du 13.05.2011 [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

**ACTIONS DU GRAS SUR CE THEME:**

**ACTION N°8:** pénicillines **PENIORAL**® (WYETH) et **ORACILLINE**® (RHONE POULENC) (2/93): retrait des sirops de pénicilline V.

**ACTION n°126 : DISPARITIONS INQUIETANTES :** Qui décide de la politique du médicament ? (8/2008) *Revendication politique* LLG 59, septembre 2008 et LLGn°67, septembre 2010 LLG n°69, mars 2011

# Redresseurs de Mediator®

Par YANN PHILIPPIN dans LIBERATION du 09/08/2011

<http://www.liberation.fr/societe/01012353268-redresseurs-de-mediator>

Irène Frachon et Gérard Bapt papotent, tout sourire, à la cafèt d'une annexe de l'Assemblée nationale. Ce 26 juillet, la médecin brestoise et le député PS ont interrompu leurs vacances pour plancher sur la loi réformant le système du médicament suite au scandale du Mediator®. Le scandale qu'ils ont déclenché. Bapt a apporté son exemplaire du livre de Frachon, Mediator® 150 mg. «C'est une histoire de fou», prévenait-elle dans sa dédicace, le 16 juin 2010, à celui qui deviendra sa «planche de salut».

Incroyable histoire à la David et Goliath que le combat de cette poignée de provinciaux anonymes, qui ont fait plier l'Afssaps (l'agence française du médicament) et le tout-puissant labo Servier. Tout le monde connaît la chef de bande, pneumologue de 48 ans et mère de quatre enfants, dont la ténacité et la foi protestante ont joué un rôle moteur. Mais elle n'aurait «rien pu faire» sans ses «complices». Une troupe foutraque dont chaque nouveau membre semble surgir des fourrés à chaque obstacle, dans un scénario «qu'un auteur de roman policier n'aurait pas osé imaginer», sourit l'éditeur du livre, Charles Kermarec.

## Pneumologue en détective

Tout commence en juin 2006 au CHU de Brest. Irène Frachon lit un article de la revue indépendante Prescrire qui dénonce le maintien sur le marché du Mediator®, un anorexigène (coupe-faim) vendu comme adjuvant au traitement du diabète. La médecin tilte. Car elle a commencé sa carrière en 1990 à l'hôpital francilien Antoine-Béclère, aux côtés des pneumologues qui ont combattu l'Isoméride®. Un autre coupe-faim de Servier interdit en 1997, car il provoquait une maladie mortelle, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), et des atteintes aux valves du cœur (valvulopathies). Elle se souvient aussi de la peur de ses collègues d'alors face aux sombres méthodes de Servier, qui avait manié pressions, déni et guérilla judiciaire contre les victimes. L'Isoméride® et le Mediator® seraient-ils frères ? La question tiraille Irène. Elle s'en ouvre à ses collègues brestois. En février 2007, le cardiologue Yannick Jobic tombe sur une patiente sous Mediator® souffrant d'HTAP. Irène Frachon contacte Marc Humbert, son vieil ami de Béclère. Il lui conseille de déclarer le cas à l'Afssaps. Qui ne réagit pas. Six mois plus tard, Jobic détecte une

de valvulopathie. «Je me rends compte que les cardiologues, moi le premier, s'étaient foutus dedans : on croyait que ces valvulopathies étaient liées à des rhumatismes.» La pneumologue se transforme en détective. Découvre que les médecins prescrivent le Mediator®, en dehors de son indication officielle, aux femmes qui veulent maigrir. Que la molécule produit le même composé toxique que l'Isoméride®. Que Servier ment sur cette évidence. Que la pilule a été retirée dès 2003 en Espagne, alors qu'au CHU les Brestois multiplient les découvertes de valvulopathies liées au médicament. «Je deviens folle, je vois du Mediator® partout», lance Irène Frachon à Marc Humbert au téléphone «Ce sont les valves qui ont démasqué l'Isoméride® aux Etats-Unis», l'encourage-t-il. En mars 2009, elle déclare onze cas d'un coup à l'Afssaps, dont celui d'une patiente qui décède peu après. «Quand j'ai compris que des gens étaient en train de mourir, j'ai paniqué, mais il fallait y aller. C'était comme sauter à l'élastique.» En juin, la petite bande est enfin reçue à l'Afssaps. «On ne retire pas un médicament comme ça», leur lance-t-on. «Irène s'est heurtée à un mur, se souvient Yannick Jobic. Ils nous prenaient pour des crétins.» Tous, sauf Catherine Hill, épidémiologiste à l'Institut Gustave-Roussy de Villejuif (Val-de-Marne) et membre du conseil scientifique de l'Afssaps. Elle participait au comité qui a auditionné Frachon. Interpellée par l'indifférence de ses collègues, elle leur envoie un mail tranchant pour leur dire qu'il faut agir vite. Et met la pneumologue en copie. «Je me sens moins seule», répond Frachon. Leur collaboration commence. Catherine Hill tombe à pic. Ses compétences d'épidémiologistes sont précieuses pour calibrer l'étude qu'Irène Frachon veut réaliser pour convaincre l'Afssaps. Dès le mois de mai, elle a sollicité l'interniste et chercheur brestois Grégoire Le Gal. «Je lui propose une méthode qui permet d'aller vite. Il n'y avait pas le choix», raconte-t-il. Grâce à la fidèle infirmière de recherche «Patoche», qui y passe ses nuits, les résultats tombent fin juillet. Sans appel : 70% des cas de valvulopathies inexplicables sont sous Mediator®, contre 6% des autres. Pourtant, le 29 septembre, Le Gal et Frachon essuient un feu de critiques lors de la présentation de leur étude à l'Afssaps. Sauf que l'expert qui les dézingue en se présentant comme prof à l'«université Paris-VII» est appointé par Servier. Et l'agence ne tranche toujours pas...

Un mois plus tard, Catherine Hill croise par hasard lors d'un colloque un médecin de la caisse nationale d'assurance maladie (Cnam). «D'un coup, j'ai une illumination» : elle se souvient du nouvel outil de recherche surpuissant que la Sécu vient de mettre au point. Et demande à l'homme de la Cnam de l'appliquer au Mediator® . Il accepte. Irène Frachon le «surnomme illico "le Père Noël"». Son cadeau : une étude montrant que le risque d'hospitalisation est multiplié par trois sous Mediator® . Le résultat pèsera lourd dans l'interdiction, que l'Afssaps se résout finalement à voter le 12 novembre 2009. Sauf que le retrait se fait «en catimini», enrage Frachon. Quasiment pas d'information aux médecins, aucune aux victimes. Et les rares patients au courant allaient «vivre un deuxième calvaire en justice face à Servier, dont le cynisme dépasse l'entendement». C'est pour eux qu'Irène Frachon décide d'écrire un livre. Il y a, encore une fois, urgence. En mars 2010, elle tombe, dans les travées de la librairie brestoise Dialogues, sur le patron des lieux, Charles Kermarec, qui est aussi éditeur. Elle lui soumet le manuscrit. «C'est de la dynamite !» lance-t-il le soir même au dîner à sa femme et à son fils. Lequel lui déconseille de s'attaquer à Servier, ce labo milliardaire champion de l'influence, dont le patron a été décoré par son ex-avocat Nicolas Sarkozy. Mais Kermarec fonce. Et insiste pour ajouter sur la couverture un sous-titre, «agressif mais indispensable» :

«Combien de morts ?» C'est cette phrase que Servier attaque en justice. Elle est interdite le 7 juin, quatre jours après la parution (1). Il faut réimprimer le livre, dont la carrière commerciale sera durablement flinguée. Victorieux, le labo ne se rend pas compte de son erreur. «Cette censure a mis le feu aux poudres», explique aujourd'hui Kermarec.

#### Mails agressifs des experts

En attendant, en cet été 2010, Irène Frachon est «complètement démoralisée». Il y a le retrait du livre. Les pubs que s'offre Servier dans la presse médicale pour clamer, en toute mauvaise foi, que le danger du Mediator® n'est pas «démonstré». L'attitude de la ministre de la Santé, Roselyne Bachelot, qui soutient mordicus l'Afssaps. Et ces mails adressés les 11 et 12 juin par deux experts de l'agence à leurs collègues et... à un salarié de Servier. Ils y dénoncent le «narcissisme» de Frachon et envisagent de répliquer au livre en saisissant son hôpital, la justice, voire le conseil de l'ordre des médecins. C'est alors que Gérard Bapt entre en scène. «Son coup de génie a été de faire sortir le nombre de morts», dit Frachon. Député PS de Haute-Garonne et cardiologue, cet homme de 65 ans à la faconde méridionale est aussi rapporteur spécial de la mission santé à la commission

finances de l'Assemblée nationale. Il est à ce titre doté d'un pouvoir de contrôle sur l'Afssaps. Cerise sur le gâteau, il était «très sensibilisé» à la question des conflits d'intérêts dans la santé.

Lorsqu'il tombe le 3 juin sur un article du Parisien consacré au livre, Bapt saisit tout de suite les enjeux. Il contacte Irène Frachon, qui lui adresse son ouvrage et des documents, dont les mails agressifs des experts de l'Afssaps. Scandalisé, il écrit le 28 juin au patron de l'agence, Jean Marimbert. Plusieurs correspondances suivront, où il demande des explications sur le retrait tardif du médicament, les mensonges de Servier, l'attitude des experts. On a très bien travaillé, lui répond invariablement Marimbert. «J'ai été choqué par le déni absolu de l'agence, qui relayait en quelque sorte le déni du laboratoire», se souvient Bapt. Nouveau mur.

Il sera franchi grâce à Flore Michelet. Cette étudiante en pharmacie à Rennes s'était intéressée dès octobre 2009 aux travaux des Brestois. Ils ont accepté qu'elle fasse sa thèse sur le Mediator® , dirigée par Grégoire Le Gal. Soutenue le 25 juin 2010, elle contient la première estimation du nombre de décès : «entre 500 et 1 000». Irène Frachon remet la thèse à Gérard Bapt fin juillet. Il décide, de guerre lasse, de dévoiler le chiffre de Flore Michelet dans une tribune : «Mediator® , combien de morts ?»

Publiée le 24 août sur le site du Monde, elle passe presque totalement inaperçue. Mais Philippe Lechat, directeur de l'évaluation à l'Afssaps, tombe dessus et prend la mouche. Il demande immédiatement à la Cnam d'utiliser à nouveau son logiciel pour chiffrer la mortalité du Mediator® . «Ils étaient persuadés que le chiffre était bidon. L'Afssaps s'est piégée elle-même», sourit Irène Frachon. L'agence est manifestement gênée. «C'est confidentiel», se voit répondre Catherine Hill lorsqu'elle s'intéresse au sujet. Gérard Bapt tente sa chance à la Cnam. Il est reçu le 13 octobre, et apprend que les chiffres ont été transmis à l'agence trois semaines plus tôt. Le député fonce à l'Assemblée, où il adresse le soir même une nouvelle lettre à Marimbert pour réclamer les résultats. Le secret devient intenable. D'autant que Bapt publie dans la foulée l'intégralité de ses échanges de courriers dans un rapport parlementaire.

L'Afssaps se décide donc à faire analyser les données brutes de la Sécu. Et choisit l'épidémiologiste Catherine Hill. «L'agence m'a appelée le mercredi 10 novembre à 17 h 30, en me disant que je devais présenter l'estimation le lundi suivant.» Soit quatre jours de travail seulement, en plein week-end du 11 novembre. Catherine Hill relève le défi et dévoile le résultat le 15 novembre : le

Mediator® a provoqué 500 décès en trente-cinq ans. C'est un coup de tonnerre médiatique. Et le début du scandale.

#### Ouverture des enquêtes pénales

Il sera amplifié par un dernier coup de pouce du hasard : lors de ce même week-end, le gouvernement est remanié. Xavier Bertrand remplace Bachelot à la Santé et change radicalement de ligne politique. Dès le 16 novembre, il demande que tous les patients traités au Mediator® aillent consulter un cardiologue. Et commande un rapport à l'Inspection général des affaires sociales, qui accablait l'Afssaps et Servier. Il y aura ensuite l'ouverture des enquêtes pénales pour «tromperie» et «homicides involontaires», la création d'un fonds public d'indemnisation, institué par décret le jeudi dernier, et la réforme post-Mediator® , présentée le 1er août en Conseil des ministres.

Mais la bande, même réduite, est toujours là. Yannick Jobic participe à une étude basée sur l'opération de dépistage des patients. Gérard Bapt ferraille contre l'influence de Servier à l'Agence européenne du médicament. Et Irène Frachon continue à œuvrer auprès des malades.«Servier n'est toujours pas mis en examen et n'a, à ce jour, pas versé le moindre centime. Je reçois encore des lettres de victimes insupportables à lire. Il y a des

vies foutues, des drames sociaux. Il y a urgence à indemniser les victimes. Et elles veulent que justice soit faite.» Tout cela la fait toujours «hurler de rage». Il y a juste une semaine, le parquet de Paris a décidé de poursuivre le laboratoire pour escroquerie à l'assurance maladie et aux mutuelles. L'affaire du Mediator® est encore loin d'être terminée.

(1) La censure a été annulée en appel le 25 janvier 2011.

#### Un livre qui a du cachet

A lire : Irène Frachon, Mediator® 150 mg, sous-titre censuré, Editions- Dialogues.fr, juin 2010, 15,90 €. La pneumologue y raconte la première partie de son combat, jusqu'au retrait du médicament fin 2009

E-Med, un forum sur les médicaments essentiels et la santé publique, modéré par une équipe d'experts et accueilli par le centre d'FHI360-SATELLIFE pour l'information de santé et la technologie ([www.healthnet.org](http://www.healthnet.org)).

Pour s'inscrire: [e-med-join@healthnet.org](mailto:e-med-join@healthnet.org) Pour se désinscrire: [e-med-leave@healthnet.org](mailto:e-med-leave@healthnet.org) Pour envoyer des messages (abonnés): [e-med@healthnet.org](mailto:e-med@healthnet.org) Pour obtenir de l'aide: [e-med-owner@healthnet.org](mailto:e-med-owner@healthnet.org) Pour information et archives: [www.essentialdrugs.org/emed/](http://www.essentialdrugs.org/emed/)

### Cher abonné à la Lettre du GRAS

Comme prévu, nous avons eu le 27 août une AG extraordinaire qui se voulait être une réflexion de fond sur l'avenir du GRAS. La discussion fut riche et prometteuse et nous vous en reparlerons plus longuement dans LLG n° 72.

La lettre que vous recevez est le n° 71, elle sera suivie en décembre par la LLG n° 72 qui sera la dernière expédiée par voie postale.

C'est pourquoi nous vous demandons de nous envoyer dès que possible l'**adresse électronique** à laquelle nous devons vous envoyer les LLG suivantes ainsi que les **coordonnées de la personne abonnée**: nom, prénom, adresse et téléphone/GSM.

Merci d'envoyer votre courriel à ces 2 adresses :

François Baivier : [francois.baivier@skynet.be](mailto:francois.baivier@skynet.be)

Michel Jehaes : [michel.jehaes@gmail.com](mailto:michel.jehaes@gmail.com)

