

# Mediator : Combien de morts ?

LEMONDE.FR | 24.08.10 | 10h31

La pandémie grippale A (H1N1) a suscité de nombreux débats et enquêtes. Ceux-ci ont mis en cause, au-delà des gaspillages de fonds publics, le processus de décision en matière de santé publique : notamment l'influence des grandes firmes sur les avis scientifiques qui fondent les décisions.

La propension au débat contradictoire est incomparablement moindre concernant la sécurité sanitaire sous l'angle de la pharmacovigilance. La connaissance des effets indésirables graves des médicaments représente pourtant une dimension essentielle en termes de santé publique. La pharmacovigilance (PHV) devrait s'inscrire au cœur du système de soins. Nous en sommes loin ! Le cas du Médiator illustre les insuffisances et les perversités de l'actuel dispositif.

Commercialisé notamment comme antidiabétique depuis 1976 en France par le groupe Servier sous l'appellation de "Médiator", le benfluorex fait partie de la famille des "fenfluramines", qui ont suscité un grand intérêt pour leur effet "coupe faim". La dexfenfluramine (Isoméride - Servier) sera ainsi commercialisée en 1985 avec un succès retentissant pour son effet anorexigène.

Mais en 1997 les fenfluramines sont rendues responsables aux USA de valvulopathies cardiaques ainsi que d'hypertensions artérielles pulmonaires, et définitivement proscrites, ainsi qu'en Europe. Près de 4 milliards de dollars d'indemnisation seront obtenus par *class action*. En France, aucun cas de valvulopathie ne sera rapporté...

## 1997 : LE SURVIVANT

Pourquoi le Médiator échappe-t-il à la proscription générale des fenfluramines ? Son appartenance à cette famille était pourtant anciennement connue ! En 1995, à l'occasion d'une enquête sur "*les anorexigènes*", le comité de pharmacovigilance interdit le benfluorex dans les préparations magistrales : il craint une dérive de prescription. Effectivement l'URCAM de Bourgogne montrera en 1998 que plus d'un tiers des prescriptions se situent hors autorisation de mise sur le marché (AMM), le Médiator ayant pris le relais de l'Isoméride comme coupe faim.

Le premier cas de valvulopathie sous Médiator est décrit en France en 1999 par le Centre de PHV de Marseille, sans que suite soit donnée. Le premier cas espagnol décrit en 2003 amène son interdiction dès 2005. Deux ans plus tard, Servier ne demandera pas le renouvellement de l'AMM en Italie. En France, où 88 % des ventes mondiales de Médiator sont réalisées, il est seulement demandé de nouvelles études, en attendant le renouvellement quinquennal de l'AMM en 2007. En 2006 l'observation toulousaine de valvulopathie sous Médiator chez une patiente de 48 ans sans antécédent, publiée par le professeur Montastruc, et survenant après sept notifications spontanées, ne conduit toujours pas à l'interdiction : la commission d'AMM renouvelle l'autorisation quinquennale du Médiator, se contentant de supprimer l'une de ses indications mineure. Dès 1999 pourtant, la Commission de la transparence proposait le déremboursement du Médiator au vu de son peu d'intérêt thérapeutique. Remboursées à 65 %, les 140 millions de boîtes vendues au prix de 5,04 € auront coûté près de 500 millions à l'Assurance-maladie...

## **2010 : FIN DE PARTIE POUR LE MÉDIATOR**

Il aura fallu l'obstination d'un praticien hospitalier, le docteur Irène Frachon, et des équipes du CHU de Brest, pour que la responsabilité du Médiateur dans la survenue de cas d'HTAP et de valvulopathies soit enfin reconnue (*Médiateur 150, sous titre censuré*, éditions dialogues). Leurs travaux seront appuyés *in fine* par une étude de la Caisse nationale d'assurance maladie révélant, sur sa base de données et une cohorte d'un million de diabétiques, que le risque de chirurgie valvulaire est multiplié près de quatre fois pour les patients exposés au Médiateur...

La molécule est enfin retirée du marché français le 30 novembre 2009 par l'AFSSAPS, et la décision définitive d'interdiction prise le 14 juin 2010 par l'Agence européenne, avec cet avis sans appel : "*le lien entre Benfluorex et valvulopathie est établi*". Cette interdiction aurait dû être signifiée beaucoup plus tôt, par exemple dès 1997 comme pour l'ensemble de cette classe thérapeutique. Que s'est-il passé concernant une molécule qu'en 2006 la HAS ne cite même pas dans les recommandations publiées avec l'AFSSAPS sur le traitement du diabète ?

L'explication est dans la publicité que le groupe Servier, important sponsor de la pharmacovigilance française, osait encore publier dans le *Quotidiens du médecin* et le *Quotidien du pharmacien* le 2 juin dernier : "*face aux nombreuses inexactitudes parues dans la presse grand public, à ce jour, aucun lien de causalité direct n'a été démontré entre la prise du médicament et les valvulopathies*". Le Groupe Servier célébrait ainsi en apothéose de mensonge la longue et rentable vie du Médiateur, produit proposé au déremboursement 10 ans auparavant pour insuffisance de service médical rendu. Il lui aura rapporté 1 milliard d'euros et coûté beaucoup plus aux assurances-santé en coûts induits de remboursement et d'hospitalisation. Pour combien de vies brisées ? Pour combien de morts ? Une étude universitaire évalue entre 500 et 1000 le nombre de décès en relation directe avec le Médiateur.

### **ET MAINTENANT ?**

Ce triste constat connaît déjà quelques prolongements judiciaires, pour une firme concernée par une procédure européenne pour distorsion de concurrence et dissimulation de données.

Pour la santé publique, un chantier doit être ouvert concernant les failles de la pharmacovigilance, les défauts de transparence, le traitement des conflits d'intérêt, les insuffisances de veille et de réactivité à l'alerte. L'AFSSAPS doit avoir les moyens d'exploitation de ses propres bases de signalements spontanés, ainsi que de celles de l'Assurance-maladie. Mais les résultats seront limités tant qu'une présence industrielle oppressante hypothéquera la crédibilité du dispositif public de pharmacovigilance.

L'autorité politique manifestera-t-elle lucidité et détermination pour que ne se renouvelle pas l'histoire dramatique du Médiateur ?

Gérard Bapt, député PS et rapporteur spécial de la mission santé pour la Commission des finances