

## « Postface à l'ouvrage *Médiator, 150mg* »

Rony Brauman

2010

*Médiator, 150mg, Sous-titre censuré*, Dr Irène Frachon, Editions Dialogue.fr, juin 2010.

Le *Centre de réflexion sur l'action et les savoirs humanitaires* (CRASH) a été créé par Médecins sans frontières en 1999. Sa vocation : stimuler la réflexion critique sur les pratiques de l'association afin d'en améliorer l'action.

Le Crash réalise des études et analyses portant sur l'action de MSF dans son environnement immédiat. Elaborées à partir des cadres et de l'expérience de l'association, ces textes ne représentent pas la « ligne du parti » MSF, pas plus qu'ils ne cherchent à défendre une conception du « vrai humanitaire ». Leur ambition est au contraire de contribuer au débat sur les enjeux, contraintes, limites – et par conséquent dilemmes – de l'action humanitaire. Les critiques, remarques et suggestions sont plus que bienvenues, elles sont attendues.

The *Centre de reflexion sur l'action et les savoirs humanitaires* (CRASH) was created by Médecins Sans Frontières in 1999. Its objective is to encourage debate and critical reflexion on the humanitarian practices of the association.

The Crash carries out in-depth studies and analyses of MSF's activities. This work is based on the framework and experience of the association. In no way, however, do these texts lay down the 'MSF party line', nor do they seek to defend the idea of 'true humanitarianism'. On the contrary, the objective is to contribute to debate on the challenges, constraints and limits –as well as the subsequent dilemmas- of humanitarian action. Any criticisms, remarks or suggestions are most welcome.

## « Postface à l'ouvrage Médiator 150 mg »

Rony Brauman

Les médecins savent qu'entre un remède et un poison, la différence n'est qu'affaire de dosage, tout médicament efficace comportant des effets secondaires indésirables, potentiellement fâcheux, voire catastrophiques. On ne manque pas d'exemples, dans l'histoire récente, de médicaments retirés de la pharmacopée ou restreints dans leurs indications au vu de leurs conséquences pathologiques non détectées au cours des différentes phases d'essais et n'apparaissant que tardivement. Tout l'enjeu de la pharmacovigilance réside dans les capacités de détection de tels effets, ce qui suppose une indépendance de jugement de la part des experts chargés d'apprécier les causes d'accidents et d'aléas thérapeutiques. Rien de tel dans l'histoire que l'on vient de lire. Non seulement le Mediator, à peu près totalement dépourvu d'intérêt thérapeutique démontrable, a été longtemps commercialisé en tant que médicament, mais il s'est en plus révélé dangereux. C'est pourquoi ce récit est celui d'une histoire exemplaire dont il faut tirer les leçons, en élargissant le champ de vision aux pratiques commerciales des laboratoires pharmaceutiques.

Coïncidence, au moment où l'affaire Mediator arrivait à son dénouement, la gestion de la grippe H1N1 par l'OMS et le gouvernement français déclenchait une intéressante controverse portant sur le rôle des "labos" dans le déclenchement par l'OMS d'une alerte mondiale et la décision française de vacciner toute la population de l'hexagone. La présence d'experts étroitement liés à l'industrie pharmaceutique et siégeant dans les diverses commissions fournissant des avis techniques aux autorités sanitaires était au cœur de la polémique. Aucune preuve formelle n'a été apportée à ce jour à l'appui de la thèse intentionnaliste, autrement dit de l'affirmation selon laquelle ces décisions auraient été prises sous l'influence d'industriels fabriquant un scénario du pire pour remplir leurs carnets de commande. D'une part en effet, les incertitudes marquant la première phase de l'épidémie, celle qui se développait dans l'hémisphère Sud au printemps 2009, laissaient place à différentes hypothèses plausibles, y compris celle d'une pandémie meurtrière. D'autre part des précédents douloureux - réaction tardive de l'OMS à la pandémie de sida, affaires du sang contaminé et de l'hormone de croissance en France, parmi d'autres - incitaient les autorités sanitaires à afficher leur détermination à agir précocement au nom du principe de précaution. Ces facteurs politiques expliquent pour une part, qui n'est pas secondaire, des mesures qui, donc, auraient peut-être été prises, en dehors de toute incitation par l'industrie. Reste que celle-ci occupe dans les processus de décisions une place que la compétence de ses représentants est loin d'expliquer, contrairement à ce qu'affirment ses porte-voix selon lesquels ses experts siègent dans les commissions parce qu' "ils sont les meilleurs". La modestie n'étant pas une vertu économique, on ne leur reprochera pas de tels propos. On se contentera de souligner que lesdits experts n'ont pas démerité au regard de ce qui leur était demandé, à savoir défendre les intérêts de leurs bailleurs de fonds tout en permettant à ceux-ci de prendre la pose avantageuse du défenseur de la sécurité sanitaire et de l'intérêt général. Relevons au passage que la Pologne, dont le climat est pourtant propice à une épidémie de grippe, a décidé publiquement d'ignorer les alertes, de tenir la menace pour banale et de ne prendre aucune mesure particulière. Ce pays qui n'a pas dépensé un zloty pour la grippe H1N1 n'a pour autant pas eu à souffrir de surmortalité grippale ni même d'un nombre de cas supérieur aux autres pays européens. Si l'exemple n'est pas probant à lui seul, il mérite d'être pris en compte, ne serait-ce que pour indiquer que le choix d'une autre option était possible et responsable, contrairement à ce qu'affirment notre ministre de la Santé et de nombreux experts. On ne s'étendra pas sur la controverse concernant l'efficacité du Tamiflu pour le traitement des cas avérés de H1N1. Rappelons cependant qu'au moment même où la Direction générale de la santé en ordonnait la prescription pour tous les patients grippés, le British Medical Journal publiait une étude démontrant son inefficacité pour cette pathologie. Mieux : on apprenait que les études précédentes allant en sens contraire avaient été financées par le

fabricant de ce médicament. Rappelons que les médecins généralistes et de nombreux spécialistes ont refusé d'appliquer cette directive, arguant que la balance bénéfices-risques était défavorable. En somme, s'il n'existe certes pas de preuve formelle de l'implication des "labos" dans les décisions de santé publique, il est difficile de ne pas voir le faisceau de présomptions allant dans ce sens. Les avis rendus par les différentes commissions que mentionne Irène Frachon (AMM, Afssaps, Pharmacovigilance), de même que le climat de suspicion à son encontre attestent à nouveau la lourdeur de ces conflits d'intérêt comme la légèreté avec laquelle ils sont considérés. L'omniprésence de l'industrie pharmaceutique à tous les stades de la décision est un fait, avant d'être une critique. Elle n'est évidemment que la conséquence du retrait des pouvoirs publics de ce champ et donc du poids croissant du financement par l'industrie des différentes instances de contrôle des médicaments. Résultat : ce sont les producteurs eux-mêmes qui, de fait, procèdent à l'évaluation de leur production. La commission d'AMM, par exemple, qui décide en dernier ressort de la mise en circulation des médicaments et de leurs indications précises, enjeux de première importance financière, est financée aux trois quarts par des laboratoires.

Ne nous consolons pas avec l'idée que, malgré tout ce qui précède, les essais cliniques seraient conduits avec la rigueur scientifique qui convient et qui nous protégerait donc contre une partie des risques induits par ces pratiques abusives. Cette partie du développement des médicaments, au cours de laquelle sont analysés leur efficacité et leurs effets secondaires, n'échappe en fait pas non plus à l'emprise de l'industrie. Un éditorial de la revue scientifique PLoS Medicine publié en septembre 2009 nous apprend en effet que la plupart des essais thérapeutiques de nouveaux médicaments, publiés sous la signature de médecins universitaires, font l'objet de manipulations systématiques. Ils sont en réalité écrits par des "nègres" de l'industrie pharmaceutique et proposés à des revues après avoir été examinés et signés par des universitaires. Ces derniers ont certes consulté auparavant l'ensemble des résultats recueillis mais n'ont pas participé à l'essai qu'ils prétendent avoir conduit et ne sont pas les auteurs de l'étude qu'ils signent et à laquelle ils confèrent la crédibilité de leur statut académique. Tous les médecins publiant leurs travaux ne tombent certes pas sous le coup de ce soupçon de collusion et dans la plupart des cas, les molécules ainsi testées sont sans danger particulier pour les patients. Il s'agit d'abord d'amplifier la valeur thérapeutique de leurs médicaments par comparaison avec une molécule existante, l'autorisation de mise sur le marché étant tributaire du "service médical rendu". L'objectif n'est assurément pas critiquable en lui-même mais les méthodes pour l'atteindre conduisent à la production de médicaments ne différant que très peu de leurs prédécesseurs et que l'on appelle pour cette raison des "me-too". Les principales conséquences de cette stratégie de marché sont l'encombrement des pharmacies par des milliers de molécules équivalentes et un renchérissement constant de ces dernières. Remarquons au passage que le prix des médicaments est généralement traité comme une donnée naturelle, échappant donc à toute mise en question, malgré son importance dans le déficit de la Sécurité sociale dont il n'est quasiment jamais rapproché. Cet aspect financier n'est certainement pas un détail subalterne en ces temps de resserrements budgétaires qui affectent lourdement le fonctionnement des institutions de santé tandis que les profits de l'industrie pharmaceutique et les dividendes versés à leurs actionnaires se rangent parmi les plus élevés, aux côtés de la banque et du pétrole. Il faudra bien s'y intéresser et le plus tôt sera le mieux. Mais c'est aussi, comme le montre ce livre, un enjeu de sécurité sanitaire de première importance, qui amène à poser la question de l'indépendance des dispositifs d'évaluation des médicaments.

Nul ne conteste sérieusement que l'industrie ait un rôle important à jouer dans la mise au point des médicaments mais il est essentiel de distinguer les rôles de chacun. Les déclarations de conflits d'intérêts auxquelles sont supposés se soumettre de leur plein gré les rédacteurs d'articles médicaux ne lèvent pas l'opacité des rapports entre laboratoires et décideurs de santé publique. Rendre publics les avis des experts désignés pour évaluer la toxicité des médicaments et la balance bénéfices-risques représenterait sans aucun doute un net progrès. Cette mesure ne semble pas être à l'ordre du jour, bien au contraire, à l'heure où diminue le financement public des

activités de pharmacovigilance confiées dans des proportions croissantes aux compagnies pharmaceutiques. Un processus encouragé par la Commission européenne dans une proposition de directive de décembre 2008 qui préconise notamment la fin du financement public de la pharmacovigilance et confie le recueil et l'interprétation des effets indésirables des médicaments aux compagnies pharmaceutiques. Le récit que l'on vient de lire illustre le danger de telles pratiques dont le coût humain et financier n'échappe pas aux responsables puisque, selon les chiffres donnés par la Commission elle-même, les accidents médicamenteux sont à l'origine de 5 % des hospitalisations et la cinquième cause de décès à l'hôpital.

Dans un livre remarquable, l'historien américain Harry Marks étudie l'action des "réformateurs thérapeutiques", formule désignant le groupe disparate de ceux qui ont cherché, au cours du XXe siècle, à "utiliser la science des expérimentations contrôlées pour diriger la pratique médicale"<sup>58</sup>. Tout au long de la période étudiée, ces réformateurs ont tenu les résultats des producteurs de médicaments pour suspects jusqu'à ce qu'ils aient démontré leur innocuité et leur efficacité. Cette présomption de culpabilité relevait non pas d'un procès mais d'une démarche scientifique qui prit successivement deux formes différentes. Leur appréciation se fondait, dans la première moitié du siècle, sur la compétence et l'intégrité de cliniciens expérimentés, avant de reposer, à partir des lendemains de la Seconde Guerre mondiale, sur la méthode de l'essai contrôlé en double aveugle. Il s'agissait de mettre désormais les résultats de la recherche à l'abri d'interprétations subjectives. Cette méthode, fondement de la médecine des preuves ("evidence-based medicine"), reste en vigueur de nos jours et il n'est pas dans notre propos de la contester ici mais de souligner qu'en dépit des critères impersonnels de jugement qui la gouvernent, elle est progressivement passée sous le contrôle de l'industrie. Le piège de la domination commerciale de la thérapeutique, obsession des réformateurs médicaux des années 1900, s'est refermé avec le siècle, à la faveur de la complexité et du coût croissant des essais cliniques. C'est la traduction humaine de cette logique perverse que le livre d'Irène Frachon nous met sous les yeux. Bien d'autres accidents sont à prévoir, si l'urgence d'établir les conditions d'une évaluation clinique indépendante n'est pas considérée. Puisse cet ouvrage y contribuer.

---

<sup>58</sup> Harry Marks, *La Médecine des preuves, Histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990)*, Ed. Les empêcheurs de penser en rond, Paris, 1999.