

Conférence sur le médiateur

TOULOUSE

LE 30 NOVEMBRE 2011

François AUTAIN
Parlementaire Honoraire

Mesdames, Messieurs,

Permettez-moi tout d'abord de remercier le Professeur Jean-Louis Montastruc qui m'a fait l'honneur de m'inviter à ces rencontres de pharmacologie sociale. Si j'ai le plaisir de me trouver devant vous, ce soir, c'est aussi parce que j'ai eu l'honneur de présider la mission commune d'information sénatoriale sur le médiateur. Je voudrais donc essayer de vous apporter mon éclairage sur ce drame d'une ampleur exceptionnelle.

Il y a eu d'autres crises sanitaires par le passé. Chacune a eu sa spécificité tant en ce qui concerne son retentissement que les conséquences qu'en ont tiré les pouvoirs publics en matière de réforme.

Certaines ont eu un effet positif et ont conduit à une amélioration de la sécurité des patients. C'est en effet au désastre sanitaire de la thalidomide qu'on doit le renforcement du dispositif réglementaire de la mise sur le marché. C'est à la suite de la crise du sang contaminé et de la vache folle qu'a été créée en 1994 l'agence du médicament à laquelle s'est substituée en 1998 l'AFSSAPS.

D'autres n'ont pas eu de suites tangibles, législatives ou réglementaires. On est même quelquefois surpris du manque de curiosité des autorités sanitaires pour qui le retrait du médicament en cause constitue souvent un aboutissement alors qu'il devrait être l'occasion de poursuivre et d'intensifier la recherche des effets indésirables graves et le dénombrement des victimes.

A cet égard l'affaire du coupe-faim, appelé Isoméride, retiré de la circulation par Servier (déjà !) en 1997, est exemplaire. Voilà un médicament que 5 millions de français ont consommé pendant 11 ans sans qu'un seul cas de Valvulopathie qui lui soit imputable soit signalé alors qu'aux Etats-Unis un an a suffi pour apporter la preuve de cette imputabilité. Cette bizarrerie ne semble pas avoir perturbé outre mesure les experts français pourtant à l'avant-garde en matière de coupe-faim.

Dans un cas au moins, celui du Vioxx, la crise a fait en France l'objet d'un déni. Aux Etats-Unis on impute à ce médicament la mort de 26 400 à 55 600 personnes et 88.000 à 130.000 crises cardiaques selon la FDA, et la firme responsable a été condamnée à verser 950 millions de dollars d'amendes et 4,85 milliards de dollars de dédommagement aux victimes.

En France, rien de tel, L'agence, contre vents et marées, a maintenu sa thèse selon laquelle le Vioxx présentait une balance bénéfice-risque favorable, malgré des essais cliniques prouvant le contraire.

A aucun moment elle ne s'est posé la question d'un éventuel retrait. C'est la firme elle-même qui, se substituant aux agences, a pris cette décision le 30 septembre 2004 pour des raisons strictement économiques,.

Dans le cas contraire, que serait-il arrivé ? Le Vioxx serait-il encore aujourd'hui commercialisé comme ses cousins le Celebrex et l'Arcoxia que l'agence européenne a autorisé, de façon surprenante, depuis lors.

Alors Vioxx combien de morts ? Cette question restera sans réponse. Certes, j'avais obtenu à l'époque - non sans mal - de la commission des Affaires Sociales du Sénat, la création d'une Mission d'information sur le médicament qui publia un rapport en 2006 avec des propositions de réforme qui restèrent comme d'habitude sans suite.

Déjà en 1995 le Pr Edouard Zarifian le déplorait dans son livre « le prix du bien-être », il écrivait de façon prémonitoire : « *Tout a été dit, rien n'a été fait. Dans ces*

conditions, nous n'avons sans doute que ce que nous méritons en matière de santé publique, de pathologies iatrogènes et de gaspillage économique »

Deux ans après le retrait du médiateur, s'il est encore trop tôt pour faire le bilan de ce qui a été fait force est de reconnaître que tout a été dit ou écrit : pas moins de 6 rapports et la tenue d'assises du médicament avec à la clé un septième rapport

Dès qu'ont été rendues publiques les deux études de mortalité qui imputait au médiateur de 500 à 2000 morts, j'ai demandé la création d'une commission d'enquête. Il m'a fallu attendre 2 mois pour obtenir satisfaction. Manifestement la majorité sénatoriale de l'époque n'y tenait pas. Elle a finalement accepté à condition que ce ne soit pas une commission d'enquête mais une mission commune d'information dont les pouvoirs d'investigation sont moindres, et que je n'en sois pas le rapporteur. J'ai compris depuis pourquoi. Courant septembre j'ai appris que ma collègue rapporteure avait fait viser le rapport par un de ses amis politiques, professeur de surcroît, très lié au laboratoire Servier. Ce professeur, reconnu pour ses travaux en matière d'immunologie pédiatrique, a procédé à plusieurs modifications du contenu du rapport,

toutes favorables naturellement aux intérêts de Servier. Le comité de déontologie parlementaire du sénat a été saisi mais n'a pas encore statué.

Entre février et juin 2011 la mission a procédé à 87 auditions publiques et a effectué plusieurs déplacements, en France et à l'étranger. Au terme de ces 5 mois d'investigation, que faut-il retenir ?

Notons dès maintenant pour ne plus y revenir que notre travail a été considérablement facilité par l'enquête remarquable menée dans des délais très courts par l'IGAS dont le premier rapport a constitué pour nous une référence constante.

Notons aussi que, sans la détermination d'Irène Frachon d'abord qui a été remarquable de ténacité dans son rôle de lanceur d'alerte et de Gérard Bapt, tout aussi pugnace, ensuite, sans oublier Laure Michelet et son Directeur de thèse, le Pr Le Gal, le nombre de morts serait resté, sans doute, à jamais occulté. Le plus surprenant dans cette affaire et qui démontre bien que les experts sont complètement déconnectés de la réalité, c'est que, harcelé par Gérard Bapt, le directeur de l'évaluation des médicaments de l'AFSSAPS s'était résolu enfin à commander cette étude de mortalité au seul motif qu'il

était persuadé que les chiffres brandis par le député étaient imaginaires et que l'agence n'avait pas failli à sa mission.

Les résultats on les connaît, ils sont accablants pour l'agence qui décide, dans un grand élan de transparence de les garder secret. Mais une fuite dans le Figaro, fait éclater le scandale le 13 octobre 2010. On connaît la suite. Notons au passage que la presse médicale attendra deux mois pour publier son premier article sur ce scandale.

Lors de leurs auditions, l'ancien et le nouveau directeur de l'AFSSAPS, ont reconnu que cette agence avait failli à sa mission. Les politiques quant à eux (ministres, membres de cabinet) ont estimé qu'ils n'avaient rien à se reprocher n'ayant entendu parler du médiateur pour la première fois qu'en 2009, lors de son retrait.

Il ne s'agissait pas pour nous de rechercher des responsables, encore moins des coupables car c'est l'affaire de la justice qui est saisie et qui le cas échéant, les sanctionnera. Nous avons pour mission de détecter les dysfonctionnements du système de sécurité du médicament et d'essayer d'en déterminer les causes afin de faire des propositions pour y remédier.

Nous avons d'abord cherché les réponses à trois questions

I- Comment a-t-il été possible de faire passer pendant 33 ans (1976-2009) un anorexigène pour un antidiabétique ?

Lors de leurs auditions, ni Jacques Servier, ni ses proches collaborateurs n'ont accepté de reconnaître la véritable identité pharmacologique du médiateur. Leur bonne foi peut sérieusement être mise en doute au moins pour trois raisons :

1-En 1974 une étude financée par le groupe Servier consacrée au Benfluorex et publiée dans la revue « Psychopharmacologia » démontre que cette molécule est « un anorexigène très puissant »

2-Les tentatives infructueuses effectuées par la firme auprès de l'OMS pour obtenir un changement de DCI de la molécule, le segment clé - Orex de Benfluorex rappelant fâcheusement ce qu'elle est et ce que la firme ne voudrait pas qu'elle soit : un agent anorexigène. Preuve supplémentaire de cette stratégie de dissimulation, l'intervention cette fois couronnée de succès, de la firme auprès de l'AFSSAPS pour supprimer une référence aux

propriétés amphétaminiques du médiateur à l'appui de sa contreindication chez la femme enceinte.

3-La diffusion par Servier d'une publicité sur le médiateur (qui a longtemps été intégrée dans la fiche RCP du Vidal) où on peut lire « *contient un principe actif pouvant induire une réaction positive aux tests pratiqués lors des contrôles antidopages* »

Pour autant cette insincérité probable de Servier même si elle était avérée ne constitue pas pour nous le problème essentiel. Le vrai problème est ailleurs : comment se fait-il qu'à aucun moment pendant cette longue période, il ne se soit trouvé aucun médecin expert pharmacologue interne ou externe à l'Agence pour conduire un raisonnement pharmacologique clairvoyant ; autonome, indépendant seul capable d'éviter les erreurs commises par les directions générales successives. Comment se fait-il que l'un des plus éminent d'entre eux, longtemps directeur de l'évaluation à l'Agence, prétende encore aujourd'hui que « *le Benfluorex n'est pas un anorexigène mais un antidiabétique mal étudié* ». C'est d'autant plus incompréhensible qu'en février 1977, de simples médecins généralistes aidés par une pharmacienne dans le n°13 d'une modeste revue « pratiques ou les

cahiers de la médecine utopique », l'ancêtre de Prescrire, dévoilaient la parenté du médiateur avec les amphétamines et écrivaient : *« mais pourquoi donc ne nous dit-il (Servier) pas que son médiateur sur le plan chimique est un dérivé de l'amphétamine et un dérivé d'un autre produit de son laboratoire, l'anorexigène pondéral. Alors dissimulation volontaire ? »*

Le plus grave est que cette cécité volontaire ou involontaire, cette passivité ou cette complicité des autorités de santé (comme on voudra) va se confirmer lorsqu'il s'agira pour Servier d'accréditer l'efficacité du médiateur dans le diabète. L'indication d'adjuvant au régime du diabète obtenue en 1979 sera maintenue jusqu'à la fin et, qui plus est, illégalement pendant plus de 13 ans après l'avis contraire de la commission d'AMM formulé en avril 1987. Comment expliquer tous ces très graves dysfonctionnements si ce n'est par la captation de l'autorité régulatrice par ceux qu'elle est chargée de réguler, la captation de l'agence par l'industrie pharmaceutique, en l'occurrence le groupe Servier.

II-Pourquoi n'a-t-il pas été retiré plus tôt ?

En 1995, à la suite de l'étude IPPHS (International primary pulmonary hypertension study) qui prouvait la responsabilité des coupe-faim (Pondéral et Isoméride) dans la survenue d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), l'agence décide d'en restreindre drastiquement les indications et d'en interdire l'utilisation dans les préparations magistrales. Pour éviter les reports de prescription, elle étend cette interdiction à tous les anorexigènes dont le Benfluorex, qu'elle semble enfin reconnaître pour ce qu'il est vraiment, puisque cette molécule est explicitement désignée sous sa DCI dans une note signée du directeur de l'époque et adressé au DGS. On se dit qu'enfin, avec 20 ans de retard, la vérité scientifique va éclater. On se trompe car la préparation pharmaceutique du Benfluorex appelé médiateur n'est pas concernée comme s'il s'agissait de molécules chimiques différentes, sa prescription n'est même pas restreinte comme pour les Fenfluramines. Aucune explication crédible n'a pu être avancée par les différents protagonistes de cette expertise schizophrène. Alors que tous les produits amphétaminiques étaient retirés définitivement du marché en 1997 le médiateur pouvait continuer à nuire.

C'est à cette époque qu'on s'aperçoit qu'il est prescrit hors AMM en raison vraisemblablement d'un report de prescription dû au retrait des autres coupe-faim. Les Médecins directeurs des trois caisses d'assurance maladie dans une lettre adressée en 1998 à l'agence du médicament donnent l'alerte. Elle est restée malheureusement sans suite.

En 1999, nouvelle occasion perdue, on dispose en effet de trois éléments majeurs qui auraient dû être suffisants pour prononcer un retrait :

1. Le rapport du Pr Pimpinella établi dans le cadre de l'arbitrage européen demandé par l'agence française qui souligne que :

-la prise de médiateur expose potentiellement les patients à un niveau toxique de Fenfluramine,

-on ne dispose d'aucunes données de sécurité et d'efficacité sur un traitement de plus de 6 mois, alors qu'il existe un médicament plus efficace (Metformine) sur le marché

A la grande surprise de l'auteur que nous avons rencontré, le rapport ne suscite de la part de la France d'autres

réactions que l'envoi d'un questionnaire au labo, ce qui apparaît dérisoire au regard de la gravité de la situation.

2. Le signalement de la première HTAP d'allure primitive notifiée par le CRPV de St-Antoine le 9 juin 1999 ; Le rapport de l'IGAS indique : « Il eût été possible de proposer une suspension du Benfluorex sur ce premier cas d'HTAP rapporté avec le Benfluorex utilisé sans anorexigène. Dans la mesure où l'HTAP est une pathologie très rare, sa valeur prédictive positive était forte »

3. Le signalement de la première Valvulopathie imputable à une monothérapie au médiateur alors qu'on disposait déjà d'une trentaine de notifications de Valvulopathies, ou d'HTAP, où le médiateur était associé à des anorexigènes.

Arrêtons-nous quelques instants sur cette Valvulopathie qui a en quelque sorte été escamotée par l'Agence puisque seule la commission d'AMM a été saisie et l'a requalifiée en imputation douteuse pendant que la CNPV était tenue à l'écart, l'Agence, pour des raisons inconnues, ne lui ayant pas transmis tous les éléments en sa possession

Voilà comment se sont déroulés les faits.

En février 1999, le Dr Chiche, cardiologue à Marseille adresse au CRPV de sa ville une notification d'insuffisance aortique imputable selon lui au médiateur. La responsable du CRPV lui en accuse réception et lui transmet par le même courrier photocopie de la déclaration qu'elle a faite au niveau national. Il n'aura jamais de réponse de l'AFSSAPS. Toutefois il reçoit dans les jours qui suivent une visite insolite, celle du directeur technique de Servier qui nous a-t-il dit lors de son audition l'a secoué, ajoutant, « je l'ai écouté sans m'énerver ». Peu de temps après, un professeur lui a téléphoné de la mairie de Marseille pour lui demander de retirer sa notification. IL se demande toujours qui a bien pu informer ces personnes et il ne comprend pas pourquoi l'AFSSAPS ne s'est jamais manifestée auprès de lui se refusant à imaginer qu'elle puisse être directement ou indirectement liée à l'intervention de ces 2 émissaires.

Cette absence de réaction de la pharmacovigilance est incompréhensible. Il n'est donc pas étonnant que l'imputabilité de cette Valvulopathie, qui était pourtant la première notification de cette nature effectuée par un

praticien auprès d'un CRPV ait pendant longtemps été mis en doute par les instances nationales.

Cet exemple illustre l'une des nombreuses carences de notre système de pharmacovigilance qui ne sait pas traiter les notifications en réalisant une enquête au moins pour les plus importantes d'entre elles par un retour vers leurs auteurs. Il met en lumière, par ailleurs, la proximité de ce système avec l'industrie qui elle, en revanche se montre très réactive pour défendre ses intérêts face à l'inertie d'un système qui en quelque sorte lui abandonne le terrain pour le plus grand préjudice des patients.

En 1999, Martine Aubry alors Ministre des Affaires Sociales du gouvernement Jospin, fait procéder par l'Agence, devenue entretemps l'AFSSAPS, à la réévaluation du SMR de 4490 médicaments d'une pharmacopée déjà pléthorique.

Ce travail nécessaire mais considérable est mené à bien en une seule année. 835 médicaments dont le médiateur sont ainsi identifiés comme inutiles car présentant un SMR insuffisant. Ils ne devraient donc plus à ce titre être remboursés par l'AM. Cette perspective soulève un tollé

chez les industriels mais aussi chez les usagers qui par principe sont opposés à tout déremboursement. Le gouvernement recule et le médiateur restera remboursé au taux de 65% et verra seulement son prix diminuer substantiellement par étape.

Une occasion similaire se présente en 2006 avec une réévaluation effectuée par la commission de la transparence qui confirme le résultat de 1999 mais qui laisse sans réaction comme ses prédécesseurs le Ministre de l'époque qui n'est autre que Xavier Bertrand.

Cette fois le Président de la commission de la transparence a communiqué à ses membres un document faisant état de la nocivité du produit.

III-Pourquoi notre système de pharmacovigilance s'est-il montré si peu réactif ?

L'affaire des coupe-faim aurait dû constituer une alerte, mais on vient de le voir c'est le contraire qui s'est produit. Elle a contribué à rassurer et à démobiliser pour peu qu'elle ait été mobilisée la pharmacovigilance. De plus, les auteurs de l'étude IPPHS ignoraient que certains des cas d'HTAP figurant dans leurs résultats avaient pour origine

un traitement qui associait le médiateur à d'autres coupe-faim.

Le manque de curiosité de ces experts, aussi étonnant qu'il soit, s'inscrit dans la routine (l'un d'entre eux était dans le même temps membre de la commission nationale de pharmacovigilance, ce qui est pour le moins déontologiquement contestable). Il préfigure l'aveuglement dont a fait preuve notre système de pharmacovigilance, par la suite, à l'égard de ce médicament. Entre mai 1995 et novembre 2005, il faudra attendre 17 CTPV avant que le Benfluorex ne figure parmi les points de l'ordre du jour de la CNPV. En mai 1995 une enquête sur la dangerosité potentielle du médiateur au regard de sa parenté structurale avec les Fenfluramines est confiée au CRPV de Besançon. Les conclusions du rapport remis en 1998 sont favorables au médiateur. Il est écrit : « *il paraît peu probable que le Benfluorex induise les mêmes effets que la Fenfluramine* ». Il est vrai que les seules analyses dont disposaient les auteurs du rapport étaient celles du laboratoire Servier.

Il faut attendre mars 2007 pour qu'enfin la CNPV sorte de sa torpeur. A cette date elle défend devant la

commission d'AMM l'idée que le rapport bénéfice-risque est défavorable, s'appuyant sur le retrait italien et espagnol. Malheureusement elle n'est pas suivie. Ce faisant elle a, quoique trop tardivement, joué pleinement son rôle. Et on ne pourrait que s'en réjouir si en 2009 elle n'avait modifié radicalement sa position sans qu'on sache très bien pourquoi. On reste confondu devant tant d'incohérence, de légèreté et d'inconséquence.

Comment interpréter toutes ces carences ? Est-ce par manque de volonté ou par manque de moyens, ou par peur de déplaire à l'un des fleurons de notre industrie ? ou encore parce que les structures, les méthodes ou les outils Pharmaco-Epidémiologiques utilisés ne sont plus adaptés ? Un peu de tout cela sans doute.

Tout au long de nos travaux, nous avons relevé une multitude d'indices prouvant que, pendant 35 ans Servier était intervenu sans relâche auprès des acteurs de la chaîne du médicament pour pouvoir poursuivre la commercialisation du médiateur. Nous avons été surpris que ces interventions, mêmes les plus douteuses, aient toujours été accueillies par leurs interlocuteurs, avec une bienveillance quelquefois suspecte, et aient toujours rencontré le succès. Il n'y a aucune raison de penser que

Servier ait réservé ce comportement à la défense du seul médiateur sinon nous n'aurions pas à déplorer la présence sur le marché, aujourd'hui encore, de certains de ses médicaments qui n'auraient jamais dû y trouver leur place. Servier a su depuis un demi-siècle, mieux que d'autres, conjuguer politique, industrie et santé avec des pratiques que l'affaire du médiateur n'a pas rendu obsolètes.

Il ne faudrait pas croire, en effet, que ces pratiques sont révolues au motif qu'elles étaient réservées à Servier et seraient étrangères aux autres firmes. Rien ne serait plus faux car la logique mercantile qui les a fait naître n'a pas disparue. Elle a même été, triomphe du lobbying, intégrée par ceux-là mêmes qui devraient la tenir en lisière. N'ai-je pas eu la surprise d'entendre le vice-président de la commission d'AMM, lors de son audition me dire : *« si un jour, vous, législateurs, décidez qu'on ne donnera l'AMM qu'au meilleur médicament, nous appliquerons cette règle. Mais vous ne prendrez jamais cette décision ; ce serait la mort de la recherche et de l'industrie »*. Ce professeur de thérapeutique est très représentatif de l'AFSSAPS dont il est un des piliers. Comme lui, sans s'en rendre compte, l'Agence s'est éloignée de la culture de santé publique pour adopter l'idéologie médico-industrielle qui mesure les

progrès de la médecine à la quantité et à la cherté des fausses nouveautés mises chaque année sur le marché. Le bien être des patients étant indexé sur le taux de profit des entreprises.

L'agence est donc devenue une annexe de l'industrie, « un partenaire » comme le dit le LEEM, elle n'a plus qu'une fonction d'enregistrement.

Comment en est-on arrivé là ?

L'AFSSAPS en 1998 a remplacé l'agence du médicament créée 5 ans plus tôt après la crise du sang contaminé essentiellement pour affranchir l'expertise du médicament de la tutelle du politique. On a vu qu'avec le médiateur cet objectif avait été atteint au-delà de ce qui était recherché puisque les ministres de la santé successifs n'ont rien vu venir.

Dans le même temps, on a abandonné l'Agence à l'industrie :

- en diminuant d'année en année, la part publique de ses ressources et en augmentant à proportion la contribution de l'industrie. N'oublions pas que le budget de la santé, adopté

fin 2010 en plein éclatement de l'affaire médiateur, supprimait la subvention de fonctionnement que l'Etat attribuait chaque année à l'Agence depuis sa création. Pour la première fois de son histoire, en 2011, elle a donc été financée exclusivement par les firmes.

- en la laissant recourir massivement à l'expertise externe dont on sait que 72% de ses membres ont en moyenne 6 liens d'intérêts avec l'industrie. Cette pratique, profondément enracinée dans la culture de l'Agence, atteste sa dépendance à l'égard de l'industrie et compromet la fiabilité de l'expertise sanitaire.

C'est ce que j'appelle quelquefois « une expertise de connivence ».

La communauté scientifique s'accommode fort bien de cette situation, la considérant comme incontournable et en quelque sorte consubstantielle à la nature même de l'expertise sanitaire. Elle est même quelquefois revendiquée, quand par exemple certains estiment qu'un expert sans lien d'intérêts est un expert incompetent sans intérêt, ou encore lorsqu'on affirme qu'il n'est pas

possible de trouver en nombre suffisant pour animer les principales commissions de agences des experts compétents sans lien d'intérêts.

Cette conception où l'industrie pharmaceutique n'est pas considérée comme une simple partie prenante au même titre que les patients, ou leurs associations par exemple, mais comme un partenaire privilégié voire exclusif, engendre avec le temps une sorte de huis clos où les frontières entre expert et industrie s'effacent. La connivence s'installe et les objectifs de sécurité sanitaire et de santé publique passent au second plan. Cet entre soi ne serait jamais remis en cause si de temps en temps ne survenait une catastrophe sanitaire comme celle du médiateur.

Si la communauté scientifique, s'accommode fort bien de cette situation, l'expert, à titre individuel, ne le vit pas toujours bien. L'obligation qui lui est faite, conformément à la loi, dans certaines circonstances, de rendre public ses liens d'intérêts est vécu par certains comme une intrusion inacceptable dans leur vie privée mettant en cause leur probité intellectuelle ou leur intégrité morale.

Par ailleurs ils se refusent à admettre qu'ils pourraient être influençables comme n'importe lequel d'entre nous.

Pourtant comme l'a déclaré lors de son audition le Président du FORMINDEP « *le conflit d'intérêts n'est pas une question de bien ou de mal, d'honnêteté ou de malhonnêteté mais une question d'influence. Tout être humain peut être influencé* »

Les exemples de dysfonctionnements de l'Agence en matière d'expertise sont nombreux, je me limiterai à deux :

- i. le syndicat des représentants des laboratoires pharmaceutiques jouit d'un statut privilégié au sein de l'AFSSAPS qui dépasse largement la place nécessaire au dialogue entre fabricants et autorités régulatrices,

Ainsi le LEEM disposait jusqu'à la fin janvier dernier d'un voire deux représentants dans chaque commission consultative et chaque groupe de travail de l'Agence. Ils y étaient considérés comme des invités permanents en infraction avec le règlement intérieur.

Je m'en étais ouvert au Président de la commission d'AMM qui m'avait répondu :

« En 2003, je m'en étais inquiété auprès du directeur général de l'époque. J'ai recommencé auprès de son successeur, Mr Jean Marimbert. On m'a opposé des raisons techniques en m'affirmant que cette présence était un gage d'efficacité pour mieux répercuter les décisions de l'Agence auprès des industriels. Je n'avais guère de moyens de m'y opposer sauf à démissionner »...

- ii. Les avis des commissions qui fondent les décisions de l'Agence sont rendus encore trop souvent dans des conditions non conformes à la réglementation sur la gestion des conflits d'intérêts. Un rapport de l'IGAS d'avril dernier indique qu'en 2007, au moment du vote pour l'obtention d'une AMM en commission, 90% des experts en conflits d'intérêts majeurs restaient présents en séance, même si la majorité d'entre eux ne participaient pas aux débats. En 2008 ils étaient 60% dans ce cas et en 2009 encore 30%. C'est encore trop.

L'omniprésence de l'industrie dans notre système de santé se mesure non seulement dans les instances de régulations du médicament mais aussi dans des secteurs comme l'information et la formation des médecins, les

sociétés savantes et les associations de patients qui sont pratiquement tous dépendant financièrement de l'industrie.

Cette influence n'épargne pas non plus les politiques au sens large, des grands élus locaux aux plus hautes sphères de l'état en passant par les parlementaires nationaux et européens. Ils sont tous très sensibles aux arguments d'une industrie qui emploie directement ou indirectement 300.000 personnes et qui estime que tout ce qui lui est profitable l'est aussi pour les patients, comme si leurs intérêts étaient toujours concordants, comme si le progrès thérapeutique était proportionnel à la croissance du chiffre d'affaire.

Privilège rare, c'est une industrie qui dispose d'une structure ad hoc permanente, créée par Raffarin, appelée CSIS (comité stratégique des comités de santé) qui permet aux dirigeants des grandes firmes de rencontrer périodiquement le Président de la République et tous les ministres concernés et de faire prévaloir une politique industrielle du médicament que les politiques doivent faire « blanchir » en politique de santé publique. Cette omnipotence peut quelquefois conduire les esprits

les plus faibles à des outrances verbales dont voici un exemple :

Le 15 novembre dernier, une spécialité, le Multaq, a été dé remboursée. Cette mesure était attendue depuis quelques temps déjà car cet Antiarythmique cardiaque qui ne faisait pas mieux que l'Amiodarone n'aurait jamais dû être autorisé en raison de son Hépatotoxicité. Cette décision, pourtant favorable aux patients et, ce qui n'est pas toujours le cas, à l'assurance maladie, a été considéré par (cf. : challenge.fr du 25 novembre 2011) Christian Lajoux, président du LEEM, comme une manifestation de défiance à l'égard de l'industrie du médicament, ajoutant *"La défiance manifestée par les autorités sanitaires françaises à l'égard de notre industrie se répercute dans les autres pays acheteurs. Un fléchissement de notre balance commerciale est constaté depuis janvier."*

Cette déclaration a au moins l'avantage de montrer le vrai visage de BigPharma.

En conclusion de cette première partie, je dirais que l'affaire du médiateur a confirmé ce qu'avait déjà mis en lumière l'enquête sur la pandémie H1N1 à savoir que la culture dominante de l'expertise sanitaire restait

profondément imprégnée par celle des industriels au point que selon les inspecteurs de l'IGAS « *l'AFSSAPS,[...]se trouve à l'heure actuelle structurellement et culturellement dans une situation de conflit d'intérêt[.....] par une coopération institutionnelle avec l'industrie pharmaceutique qui aboutit à une forme de coproduction des expertises et des décisions qui en découlent* ». On pourrait en dire autant de l'agence européenne qui délivre désormais 80% des autorisations de médicaments commercialisés en France.

Cette confusion des rôles apparaît être la cause principale de ce scandale sanitaire. Il est à craindre qu'en l'absence d'un changement profond qui affecte non seulement les procédures mais aussi les mentalités, on ne puisse éviter le retour de nouvelles catastrophes.

Il nous reste à voir maintenant si l'Etat a su tirer les enseignements de ce drame avec l'examen des changements intervenus à l'agence et la réforme qui vient d'être adoptée par le parlement

. Depuis le déclenchement de la crise, l'agence a fait l'objet d'un certain nombre de changements :

-La nomination d'un nouveau Directeur Général en remplacement de l'ancien, démissionnaire. On est surpris que cette démission soit restée isolée. On aurait pu

penser que d'autres responsables au sein de l'agence suivent l'exemple de leur DG. N'avaient-ils pas par leurs conseils ou leurs avis largement conditionné ses décisions erronées. On peut regretter notamment que le conseiller scientifique auprès du DG, les Présidents et Vice-présidents des principales commissions consultatives soient toujours en place. Les deux licenciements auxquels le nouveau DG a procédé à son arrivée ne sauraient constituer une mesure suffisante. Quant à l'épisode burlesque de la nomination contestée et de la promotion avortée de responsables de l'agence ayant eu des liens avec Servier, il rend dubitatif sur les capacités de gestionnaire du DG et sur sa volonté de rompre avec le passé.

-En février dernier, l'agence se met enfin en conformité avec la réglementation en évinçant les représentants du LEEM de toutes les commissions et groupes de travail où ils siégeaient depuis sa création en tant « qu'invités permanents ». Dans sa lettre au LEEM l'agence précise que « Cette présence apparaît en effet comme incompatible avec la garantie d'indépendance des avis donnés par ces commissions et groupes de travail ». Ce qui fait planer un doute sur la validité de tous les avis précédemment émis.

-La publication d'une liste de 76 médicaments, réduite récemment à 34, bénéficiant d'une surveillance renforcée. Cette initiative qui procède d'une bonne

intention a été contreproductive car elle a eu pour effet de paniquer inutilement les patients. Elle a de plus fait apparaître certaines incohérences du système. Sur cette liste figuraient des médicaments n'apportant aucune amélioration du service médical rendu (ASMR V). Nous pensons qu'il est criminel de maintenir de tels médicaments. Lors de son audition, le 29 mars dernier, le DG actuellement en fonction nous a déclaré : « Un médicament qui n'engendre pas de bénéfices ne produit que des risques, il faut le suspendre ». Neuf mois après, force est de reconnaître que le DG n'a toujours pas pleinement obtempéré à cette injonction pourtant faite à lui-même

- La diffusion en ligne de l'enregistrement audiovisuel des débats des commissions consultatives de l'AFSSAPS (Commission d'AMM et CNPV) et de la HAS (commission de la transparence). Cette innovation n'est sans doute pas étrangère à la suspension de l'antidiabétique Pioglitazone commercialisé sous le nom d'Actos, toujours autorisé par l'agence européenne. De même qu'elle a utilement fait connaître les travaux de la HAS concernant la réévaluation des médicaments anti-Alzheimer. Cette innovation est désormais inscrite dans la loi.

. Le projet de loi du gouvernement, rendu public début août, était très décevant car très en deçà des promesses du ministre et de ce qui serait nécessaire pour nous prémunir, autant que faire se peut, contre la survenue d'une nouvelle catastrophe. Le texte finalement voté par l'Assemblée Nationale, bien qu'il soit légèrement meilleur que le projet initial n'a pas reçu l'aval du Sénat qui l'estime, à juste titre, insuffisant et qui ajoute : « ce texte est peu lisible, sa rédaction particulièrement imprécise et il renvoie de manière quasi systématique à des textes réglementaires, ce qui crée une incertitude quant à la traduction concrète des dispositions qu'il contient. »

Il comporte néanmoins certaines avancées notables :

-Les déclarations publiques d'intérêts sont mieux encadrées et s'imposent à un plus grand nombre d'experts. Tout manquement à cette obligation est soumis déformé à sanction.

-Les avantages consentis par l'industrie aux professionnels de santé, mais aussi aux sociétés savantes, aux usagers du système de soins, à la presse et aux médias ainsi qu'aux éditeurs de LAP (logiciel d'aide à la prescription) doivent être rendus publics.

-Le contrôle par l'agence de la publicité relative aux médicaments faite par les firmes est renforcé.

-Le remboursement d'un médicament est subordonné à la réalisation d'essais comparatifs. Toutefois la mise en œuvre de cette mesure particulièrement importante, étant soumise à la publication d'un décret, reste incertaine.

-La création d'une base publique informatique des maladies et de leurs traitements confiée à la HAS.

-La publicité des débats des commissions, conseils et instances d'expertise est améliorée

-Les lanceurs d'alerte sont protégés par de nouvelles dispositions législatives

-Le renforcement du contrôle des dispositifs médicaux.

Il comporte, en revanche, de nombreuses lacunes.

-La transparence aussi rigoureuse soit-elle n'affranchit pas les experts de leurs liens avec l'entreprise. De plus la frontière entre lien d'intérêts et conflit d'intérêts est quelquefois si ténue qu'elle peut disparaître complètement. C'est pourquoi le maintien, comme l'implique le texte, du recours à l'expertise externe pour formuler des avis, hypothèque gravement l'impartialité et la validité des décisions qui en résultent. Pour pallier ce risque la mission sénatoriale proposait la

création d'un corps d'Etat d'experts de santé publique, indépendants de l'industrie, commun à toutes les agences de santé dont seraient issus tous les experts internes des agences y compris ceux siégeant dans les commissions consultatives. Une disposition allant dans ce sens avait été adoptée par le sénat. Elle a malheureusement été supprimée par l'assemblée.

-La généralisation des essais comparatifs pré-AMM ne figure pas dans le texte. Pourtant il constitue à terme une nécessité pour tarir le flux de fausses innovations qui viennent encombrer une pharmacopée déjà pléthorique et font courir un risque inutile aux patients. Il faut cependant en relativiser l'impact compte tenu du fait que la plupart et bientôt la totalité des AMM sont octroyées par l'agence européenne. Cette mesure doit s'accompagner d'une refonte du système SMR-ASMR de moins en moins intelligible. L'autorisation d'un nouveau médicament ne devrait plus être fondée sur le principe de non infériorité au sens où une firme, pour obtenir cette autorisation, doit apporter la preuve qu'il est au moins aussi efficace que les médicaments déjà disponibles grâce à des essais cliniques dits de non infériorité. Elle devrait reposer sur la notion de progrès thérapeutique qui se définit comme l'avantage que présente pour le patient un médicament nouveau par rapport aux thérapeutiques existantes.

-Doter l'expertise de santé publique d'une Charte n'a guère de sens si dans le même temps on ne prévoit pas

une autorité indépendante chargée de la contrôler. La proposition de la mission sénatoriale qui confiait cette fonction à l'Autorité de la déontologie de la vie publique prévue dans le projet de loi relatif à la prévention des conflits d'intérêts, n'a pas été retenue.

-La création d'un site internet gratuit centralisant les informations relatives aux liens d'intérêts, conventions ou avantages consentis par l'industrie, qu'elles émanent des différentes firmes, des agences ou du conseil de l'ordre des médecins, va rendre quasi-impossible la tâche des citoyens à la recherche de ces informations. C'est peut-être le but recherché !

-Le renforcement de l'évaluation médico-économique du médicament. Cette compétence confiée formellement à la HAS n'est pas effectivement exercée.

-L'interdiction de principe de la publicité en faveur des vaccins hormis pendant les campagnes institutionnelles de vaccination.

-Le renforcement de la loi « anti-cadeaux » de manière à ne plus permettre les manifestations de promotions du style « congrès sous les cocotiers » et d'interdire le financement par l'industrie de la formation continue des médecins.

-La création d'un fonds alimenté par l'industrie pour financer les associations de patients.

-Enfin le texte ne comporte aucune mesure concernant les victimes d'accidents médicamenteux qui

restent les grands oubliés de cette réforme. Ni l'extension de la responsabilité du fabricant, ni l'instauration de la procédure d'action de groupe voté par le Sénat n'a trouvé grâce auprès du gouvernement

En conclusion, ce bilan des réformes en cours ou à venir, peut légitimement nous faire craindre que l'après-médiateur ne soit pas très différent de la situation antérieure.