



L'alerte : lancement et information

Les crises sanitaires successives ont montré le poids des lobbies, les très longs délais séparant le lancement de l'alerte des mesures de sécurité sanitaire et d'information.

Le sujet traité ici – le dispositif d'alerte du Mediator au Levothyrox – amène à réfléchir sur une double cause problématique, qu'il s'agisse de risque environnemental ou de sécurité sanitaire : quelle est la capacité du lanceur de l'alerte à la faire entendre et prendre en compte ? quel suivi pour informer les publics concernés et traduire dans le domaine réglementaire les mesures de protection à mettre en œuvre ?

Les crises du Mediator et du Levothyrox

Les crises sanitaires du Mediator et du Levothyrox se situent dans des contextes totalement différents, mais un constat s'impose : l'insuffisance du système de pharmacovigilance est aggravée par l'incapacité des agences de sécurité sanitaire à se saisir des alertes d'effets indésirables (EI) et à prendre des mesures de précaution rapides avant que le risque ne soit prouvé par la science de l'épidémiologie.

Pour le Mediator, mis sur le marché en 1976, la pneumologue Irène Frachon fut à la fois la lanceuse d'alerte et celle qui apporta, en 2009 par une étude cas-témoin, la preuve de la réalité du risque cardiovasculaire. Mais une alerte, émise en 1999 par le Dr Chiche, cardiologue à Marseille, avait été négligée par l'Afssaps¹, alors qu'il signalait déjà le risque valvulaire et le fait que le benfluorex, molécule active du Mediator, était un dérivé amphétaminique... La même année, le signalement d'un cas d'hypertension artérielle pulmonaire

(HTAP) mis en relation avec Mediator était émis par l'hôpital Bécclère. Le produit sera finalement retiré en 2009.

En France, il y avait pourtant le précédent d'un cousin du Mediator, l'**Isoméride**, prescrit en masse pour son intérêt anorexigène depuis 1976. Ce n'est qu'en 1996 qu'une étude cas-témoin multicentrique concernant l'HTAP motive la restriction de prescription aux services spécialisés. Ce qui n'empêche pas le laboratoire Servier de vendre la licence Isoméride aux États-Unis pour commercialisation sous le nom de Redux, autorisé par la Food and Drug Administration (FDA). Dès septembre 1997, une femme chirurgien de la Mayo Clinic de Rochester signale le lien avec des cas de valvulopathie : coup d'arrêt brutal de la commercialisation, suivi par la France... L'action de groupe déclenchée aux États-Unis par 60 000 victimes coûtera 3,7 milliards de dollars au laboratoire concerné par la licence. En France, deux victimes seulement de l'Isoméride, pour HTAP, seront indemnisées en 2006. Aucune étude ne sera diligentée pour évaluer les dégâts valvulaires, aucun signalement n'ayant été rapporté ! Comme pour le nuage de Tchernobyl, les frontières ont été imperméables...

Le second mérite d'Irène Frachon fut de ne pas accepter que, comme pour l'Isoméride, le silence ne s'installe après le retrait du Mediator : un simple communiqué avait appelé les patients à « *consulter leur médecin pour rééquilibrage si nécessaire du diabète* » (sur lequel le benfluorex n'avait aucun effet !). Mais il fallut une étude pharmaco-épidémiologique sur la base du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance

Dr Gérard Bapt
Député honoraire

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, devenue l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

maladie (Sniiram²), répondant au livre censuré d'Irène Frachon, *Mediator 150 mg. Combien de morts?*, pour que l'intérêt des patients soit pris en compte, puis que la réforme présentée par Xavier Bertrand soit votée par le Parlement.

Dans le cas de la crise sanitaire due au Mediator, le Dr Frachon, vilipendée au départ, a été quasiment seule pour déclencher l'alerte d'abord, puis pour que des leçons législatives et judiciaires en soient tirées ensuite.

Pour la crise dite « du Levothyrox », l'alerte n'a pas été donnée par un médecin, mais par une patiente. Le transfert de l'ancienne formule (AF) par son « générique like » le Levothyrox (NF) avait été réalisé sans information audible, malgré les épisodes de crise sanitaire survenant dans des conditions de transferts analogues en France ou à l'étranger.

C'est une patiente isolée qui, souffrant d'effets indésirables quelques semaines après le transfert, s'est ouverte de ses maux à des amies soumises au même traitement. Par recoupement, mettant en cause le Levothyrox (NF), ces personnes isolées ont décidé en juin de lancer une pétition sur Internet pour réclamer le retour de l'ancienne formule. Révélée mi-août par *Le Parisien*, la pétition ayant atteint 26 000 signatures, des dizaines de milliers de patients – et les médecins – ont découvert la cause de leurs maux : un changement de la formulation de la levothyroxine qui leur était délivrée depuis des années.

Des alertes auraient pourtant dû être prises en compte auparavant : montée progressive des notifications spontanées en pharmacovigilance depuis mai 2017, inquiétudes des associations de patients exprimées au siège de l'agence le 5 juillet... en l'occurrence, l'inertie de l'ANSM fut stupéfiante ! Son action en défense fut de minimiser le nombre de notifications en pharmacovigilance – bien que les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)³ fussent débordés par un afflux sans précédent – et de laisser développer par des leaders d'opinion la théorie de l'effet « nocebo », qui permettait de nier la réalité des souffrances. Aucune enquête de l'Inspection générale des affaires sociales (Igas) n'a été lancée pour comprendre cette

absence de réactivité, pas plus qu'aucun comité scientifique indépendant n'a été mis en place...

D'autres crises sanitaires illustrant les faiblesses du traitement de l'alerte

Mais du Mediator au Levothyrox, bien d'autres crises sanitaires se sont produites dans l'intervalle ! Je n'en citerai que trois significatives, concernant des spécialités différentes.

- **La Dépakine** (valproate) a été mise sur le marché en 1967 pour le traitement de l'épilepsie. Excellent anti-épileptique, elle a néanmoins fait l'objet depuis 1970 de plusieurs publications scientifiques décrivant des malformations néonatales graves, puis à partir de 1984 des troubles neuro-développementaux, jusqu'à l'autisme. De nombreux cas étaient signalés en pharmacovigilance. La seule suspicion de ces effets sanitaires aurait dû conduire à informer les patients et les professionnels de santé. Mais ce n'est qu'à partir de 2006 que le résumé de caractéristiques du produit (RCP) évoque le risque de malformations et de troubles neurocognitifs. En 2010 la notice signale le risque pendant la grossesse, en conseillant de consulter... Les efforts de l'association de patients Apesac⁴, présidée par Marine Martin, n'aboutiront qu'en avril 2015 à une modification substantielle de la notice invitant à ne plus prescrire la Dépakine aux femmes en âge de procréer, et permettant aux patientes d'être informées des risques majeurs, encourus dans 40 % des cas. Trente-cinq ans après les premières publications !

- **L'Androcur** (cytoprotérone), prescrit depuis 1980 pour certaines maladies hormonales de la femme et pour le cancer de la prostate, a donné lieu dès 2008 à la première alerte émise par un neurochirurgien de Strasbourg, mettant en lien le développement d'un méningiome. Plusieurs signalements suivirent, concernant des cas relevant de la neurochirurgie avec possibles séquelles graves, ou encore régressant spontanément après arrêt du traitement. Dès 2009 un rapport de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (EMA) objective le risque, conduisant à une contre-indication si « antécédent de méningiome ». 80 000 femmes étaient concernées, parfois depuis de nombreuses années. Il fallut attendre en 2018 la parution d'une étude pharmaco-épidémiologique, concernant une cohorte

de 250 000 femmes exposées, pour que le risque soit objectivé : multiplié par sept après six mois de traitement, et par vingt après cinq années...

Ce n'est qu'au vu de ces données qu'un comité scientifique temporaire est réuni en juin 2018 pour la première fois. Des mesures seront présentées en septembre par l'ANSM : mesures d'information des patients, signature d'un formulaire d'accord de soins en initiative de traitement, surveillance par imagerie cérébrale...

Aujourd'hui, des femmes témoignent de leur vie dévastée après intervention neurochirurgicale. La mission de sécurité qui est celle des institutions n'aurait-elle pas dû conduire à prendre des mesures, de précaution notamment, depuis le rapport EMA de 2009, avant la publication de l'étude de pharmaco-épidémiologie initiée en 2015 ? Combien de drames sanitaires auraient-ils été évités ?

- L'antidiabétique **Avandia** (rosiglitazone) a été mis sur le marché en 1999 aux Etats-Unis, puis en 2000 dans l'Union européenne. Sans preuve scientifique d'une amélioration du service médical rendu (SMR), des leaders d'opinion s'étaient mobilisés en faveur de ce merveilleux médicament et avaient pris contact avec des membres de l'Agence européenne des médicaments. Après la première méta-analyse [44] pointant un surrisque coronarien publiée en mai 2007, il fallut attendre septembre 2010 pour que l'Agence européenne des médicaments recommande la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la rosiglitazone.

Ainsi de nombreux cas d'actualité montrent les longs, très longs délais qui séparent le lancement de l'alerte des mesures de sécurité sanitaire et d'information des patients nécessaires. Souvent l'argument opposé consiste à s'abriter derrière « la faiblesse des signaux » initiaux. Mais l'alerte du cardiologue marseillais qui pointait le lien Mediator-valvulopathie, en dénonçant son appartenance à la famille des amphétamines, était-il un signal faible ? Cet unique signal était déjà une alerte à prendre en considération, s'agissant d'un effet déjà décrit pour le « cousin » Isoméride.

Le concept du **signal faible** est à dénoncer comme une approche exonérant le défaut de vigilance, alors même que moins de 5 % des effets indésirables donnent lieu à notification en pharmacovigilance. Il faut obtenir des professionnels de santé qu'ils notifient davantage : les médecins hospitaliers le font peu également. Pourquoi une opportunité ne

2. Le Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie est une base de données nationale de remboursement issue des différents régimes d'assurance maladie obligatoire.

3. Les centres régionaux de pharmacovigilance sont chargés de recueillir dans leur zone géographique les déclarations obligatoires et les informations sur les effets inattendus des médicaments.

4. Association des parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anticonvulsivant.



leur serait-elle pas proposée dans un espace dédié du dossier patient informatisé (DPI) par un geste peu chronophage ?

L'inscription sur la notice d'un médicament d'un effet indésirable possible ne constitue pas une mesure suffisante à l'information du médecin et du patient : depuis 2009, le risque de méningiome était noté dans la notice de l'Androcur. Si risque majeur il y a, des règles de prescription et de suivi doivent s'imposer, avec un patient rendu acteur de sa propre santé.

La trop faible réactivité des agences de sécurité sanitaire lorsqu'elles sont confrontées à des alertes s'explique en partie par le principe de « prudence » imprégnant une pharmacovigilance opaque, système d'enregistrement avec lequel n'est pas articulé un dispositif agile d'alerte. La culture de la vigilance devrait être développée dès la formation initiale des professionnels de santé, ne serait-ce qu'au regard des 20 % d'hospitalisations iatrogéniques ! Une autre explication à l'inertie du système réside dans le poids de l'industrie et des conflits d'intérêts. Des progrès ont été réalisés en matière de transparence. Pourtant, si les montants des conventions passées avec des professionnels sont concernés depuis peu par la déclaration obligatoire des liens d'intérêts, les montants des contrats commerciaux ne le sont toujours pas.

Bien des retards au retrait du marché de médicaments dont le rapport bénéfice/risque est devenu défavorable sont à mettre en rapport avec l'influence de leaders d'opinion liés aux firmes pharmaceutiques. La meilleure gestion des liens d'intérêts voulue par la réforme Bertrand de 2011 n'est toujours pas arrivée à son terme !

En conclusion, dans le contexte du renouvellement périodique de crises sanitaires impliquant de nombreuses victimes, qu'il me soit permis d'exprimer une inquiétude : des actions de lobbying sont actuellement en cours auprès de l'Union européenne pour accélérer les autorisations de commercialisation de produits nouveaux sur le marché européen. Il s'agit de faire inscrire un « principe d'innovation » pour contrebalancer le « principe de précaution » jugé défavorable au progrès... et aux affaires ! Pour les médicaments, notamment, au prétexte d'accélérer l'accès à l'innovation, il s'agit de réduire les exigences d'évaluation et de sécurité avant la mise sur le marché. Aussi une exigence est-elle à réaffirmer fortement pour préserver le principe de précaution dans le domaine de la santé : *Primum non nocere!* ■

Bibliographie générale

1. Agier L., Basagana X., Maitre L., Granum B., Bird P.K., Casas M. *et al.* Early-life exposome and lung function in children in Europe : An analysis of data from the longitudinal, population-based HELIX cohort. *Lancet Planet Health*, fév. 2019, 3 (2) : e81-e92.
2. Becerra S. *et al.* Vivre avec le risque sanitaire environnementale et les activités pétrolières en Amazonie équatorienne : une culture d'urgence. In : Becerra S., Lalanne M., Weinstein J. (dir.). *Face au risque dans les sociétés contemporaines*. Toulouse : Octares, 2016 : 199-220.
3. Beck U. *La Société du risque*. Paris : Aubier, 2001.
4. Beck U. *La Société du risque. Sur la voie d'une autre modernité*. Paris : Flammarion, « Champs Essais », 2003 (1986 pour l'édition originale, traduction française de Bernardi L.).
5. Bell M. L., Davis D. L. Reassessment of the lethal London fog of 1952: Novel indicators of acute and chronic consequences of acute exposure to air pollution. *Environ Health Perspect*, 2001, 109, Suppl. 3 : 389-94.
6. Bergman A., Heindel J. J., Jobling S., Kidd K. A., Zoeller R. T. (dir.). *State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012*. WHO/UNEP : 2012.
7. Boudia S., Jas N. *Powerless Science? Science and Politics in a Toxic World*/ Londres : Berghahn Books, 2014.
8. Calafat A. M., Ye X., Wong L. Y., Reidy J. A., Needham L. L. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol : 2003-2004. *Environ Health Perspect*, 2008, 116 : 39-44.
9. Carson R. *Printemps silencieux*. Marseille : WildProject, 2009 (traduction française Gravrand J.-F., révisée par Lanaspé B.). On retrouve la même démarche chez David Abram. *Comment la terre s'est tue*. Paris : La Découverte, 2013 (traduction française de Demorcy D. et Stengers I.).
10. Chateauraynaud F. Lanceur d'alerte. In : Casillo I. *et al.* (dir.). *Dictionnaire critique et interdisciplinaire de la participation*. GIS Démocratie Participation, 2013. Mis en ligne le 2 octobre 2013. <http://www.participation-et-democratie.fr/fr/node/1435>
11. Chateauraynaud F., Debaz J. *Aux bords de l'irréversible. Sociologie pragmatique des transformations*. Paris : Pétra, 2017.
12. Chateauraynaud F., Debaz J., Fintz M. Aux frontières de la sécurité sanitaire. Les controverses métrologiques sur les faibles doses et les perturbateurs endocriniens. *Natures Sciences Sociétés*, 2013, vol. 21 : 271-81.
13. Dab W., Salomon D. *Agir face aux risques sanitaires*. Paris : PUF, 2013.
14. Dabis F., Desenclos J.-C. *Épidémiologie de terrain, méthodes et applications*. Paris : John Libbey Eurotext, 2017 : 790 p. ISBN : 978-2-7420-1487.
15. Delfosse V., Grimaldi M., le Maire A., Bourguet W., Balaguer P. Nuclear receptor profiling of bisphenol-a and its halogenated analogues. *Vitamins and Hormones*, 2014, 94 : 229-51.
16. Dematte J. E., O'Mara K., Buescher J., Whitney C. G., Forsythe S., McNamee T. *et al.* Near-fatal heat stroke during the 1995 heat wave in Chicago. *Ann Intern Med*, 1998, 129 : 173-81.
17. Demeneix B., Slama R. Endocrine disruptors : From scientific evidence to human health protection. European Parliament. 2019, [http://www.europarl.europa.eu/thinktank/fr/document.html?reference=IPOL_STU\(2019\)608866](http://www.europarl.europa.eu/thinktank/fr/document.html?reference=IPOL_STU(2019)608866)
18. Dereumeaux C., Fillol C., Charles M.-A., Denys S. The french human biomonitoring program : First lessons from the perinatal component and future needs. *Int J Hyg Environ Health*, 2017, 220 : 64-70.
19. Décision de la Commission européenne du 17 mars 2009 exigeant des États membres qu'ils veillent à ce que les produits contenant du fumarate de diméthyle (produit biocide) ne soient pas commercialisés ou mis à disposition sur le marché. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:074:0032:0034:FR:PDF>
20. EEA (European Environmental Agency). *Late Lessons from Early Warnings: Science, Precaution, Innovation*. Copenhague : EEA, rapport 1/2013.
21. EEA (European Environmental Agency). *Late Lessons from Early Warnings: The Precautionary Principle 1896-2000*. Copenhague : EEA, rapport 22/2001.
22. Germonneau P., Tillaut H., Gomes Do Espirito Santo E. *Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2005 : 77 p.
23. Giordan A. Innover en matière d'éducation thérapeutique. In : Simon D., Traynard P.-Y., Bourdillon F., Gagnayre R., Grimaldi A. (dir.). *Éducation thérapeutique. Prévention et maladies chroniques*. Paris : Elsevier-Masson, 2013, 3^e éd.
24. Girel M. *Science et territoires de l'ignorance*. Paris : Editions Quæ, 2017.
25. Got C. *Expertise des connaissances du risque lié à l'amiante*. 2000. <http://www.sante-publique.org>.
26. HCSP Rapport sur les messages sanitaires en cas de pics de pollution de l'air ambiant 2013. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=392>