

Entretien

La longue lutte d'Irène Frachon

C'est en grande partie par elle que l'affaire du Médiator® a éclaté. Retour avec le docteur Irène Frachon, pneumologue au CHU de Brest (29), sur un des plus grands scandales sanitaires de l'histoire du médicament.

Actualités pharmaceutiques : Comment en êtes-vous arrivée à vous intéresser au Médiator® ?

Irène Frachon : J'ai été interne, en 1990, dans le service de pneumologie de l'hôpital Antoine-Béclère, à Clamart (92), spécialisé dans la prise en charge d'une maladie rare, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). À cette époque, les médecins étaient très préoccupés de voir de nombreuses jeunes femmes ayant consommé de l'Isoméride® (dexfenfluramine), dérivé d'amphétamine, et souffrant d'HTAP gravissimes. Il y avait eu un précédent, en Suisse, dans les années 1970 avec un autre coupe-faim, l'aminorex. Mais il était très difficile de convaincre le laboratoire Servier, qui le commercialisait, et, pire encore, les autorités de santé françaises de prendre des mesures de précaution, malgré des éléments déjà solides. C'est seulement en 1997, après une grande étude cas-témoins menée par Lucien Abenham et la découverte par les Américains de la responsabilité des fenfluramines dans la survenue de graves valvulopathies, que les fenfluramines ont été interdites. Toutes, sauf le benfluorex (Médiator®), pourtant de la même famille. La spécialité Médiator® est restée commercialisée par Servier en Europe et les pays émergents comme vague adjuvant du diabète et des dyslipémies chez des personnes en surpoids. J'ai appris l'existence du Médiator® en 1997, mais personne n'imaginait une diffusion aussi large, d'autant qu'il s'est substitué, dans les faits, à l'Isoméride® comme anorexigène...

AP : Comment avez-vous procédé pour imputer au moins 500 décès au Médiator® ?

I. F. : Il s'agit du calcul d'une mortalité attribuable, concept épidémiologique, que beaucoup confondent avec la mortalité imputable, ce qui brouille le message. Alors que le calcul est tout à fait classique pour un épidémiologiste et pertinent. En résumé, la Caisse nationale d'assurance maladie (Cnam) a mené une étude de cohorte de type exposés/non exposés en 2009 à partir d'une population de plus de un million de diabétiques identifiés en 2006, parmi lesquels environ 40 000 avaient consommé du Médiator®. En croisant ce fichier avec la base nationale des hospitalisations de 2007 et en 2008, il a pu être calculé que le risque d'hospitalisation pour valvulopathie était multiplié par 3,1 chez les patients exposés au benfluorex et par 3,9 pour le risque de chirurgie valvulaire. L'estimation de la mortalité attribuable au Médiator® a été possible grâce aux données d'une deuxième étude Cnam, réalisée à la fin de 2010 et étudiant la mortalité (décès après hospitalisation pour valvulopathie) sur quatre ans d'environ 300 000 consommateurs de benfluorex identifiés en 2006. En ayant connaissance, par la précédente enquête, de la proportion de ces hospitalisations attribuable au benfluorex et en extrapolant ces données sur la période totale de commercialisation du Médiator®, on obtient ainsi ce chiffre d'environ 500 décès.

AP : S'il s'agit de projections, peut-on être sûrs à 100 % que le benfluorex a causé autant de victimes ?

I. F. : D'après Catherine Hill, qui a fait les calculs, ce chiffre est en réalité *a minima* car il ne prend pas en compte les décès par valvulopathie au-delà de quatre ans de suivi, les décès à domicile sans que le diagnostic de valvulopathie ait été codé à l'hôpital et une possible gravité particulière des valvulopathies au benfluorex en raison d'atteintes concomitantes de plusieurs valves. Enfin, il ne tient pas compte non plus des décès par HTAP.

AP : Pensez-vous que tous les patients ayant pris du Médiator® sont en danger ?

I. F. : Non, heureusement. Si aucune valvulopathie n'est dépistée par une échographie cardiaque réalisée après l'arrêt de l'exposition au Médiator®, on peut certainement écarter un risque ultérieur d'atteinte valvulaire. Il persiste sans doute un risque rarissime de développement ultérieur d'une HTAP. Les campagnes de dépistage actuellement menées semblent montrer des anomalies valvulaires souvent mineures (notamment des petites fuites aortiques) chez près de 8 % des personnes exposées, les valvulopathies graves ne concernant elles qu'une personne pour mille exposées par an.

AP : Comment expliquez-vous que vous avez réussi, presque seule, à révéler cette affaire au grand jour ?

I. F. : J'ai gardé en mémoire le drame de l'Isoméride®. Lorsque, ayant créé un centre de compétence pour l'HTAP au CHU de Brest, j'ai découvert en 2007 une patiente souffrant d'une HTAP grave et exposée au Médiator® puis, grâce à mon collègue cardiologue Yannick Jobic, une autre souffrant de valvulopathie, cela a fait "tilt". Nous avons alors débuté une enquête scientifique, qui a prouvé le lien avec cette toxicité cardiovasculaire commune aux fenfluramines et conduit au retrait du Médiator®, en novembre 2009. Quand j'ai réalisé que ce retrait se faisait sans aucune information vers les victimes potentielles de ce médicament j'ai décidé de témoigner en publiant mon livre intitulé *Médiator® 150 mg, combien de morts ?*¹. La presse s'est emparée du sujet ainsi que le député Gérard Bapt, cardiologue et responsable de la mission Santé. Il a relayé mon questionnement et obtenu que l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) demande une étude de mortalité à la Caisse nationale d'Assurance maladie.

AP : Diriez-vous avoir reçu des pressions, des menaces pour « calmer le jeu » ?

I. F. : Comme vous le savez, Servier a obtenu dès la sortie du livre que le sous-titre (la question "Combien de morts ?") soit

censuré. Heureusement, cette censure a été levée récemment en appel. Enfin, il m'a été transmis des mails assez menaçants à mon égard émanant d'experts de l'Afssaps, outrés par la publication de mon livre.

AP : Que retenir-vous principalement du rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) ?

I. F. : Tout d'abord, le travail quasi "archéologique" fait sur la genèse du benfluorex et la démonstration de l'imposture scientifique ayant permis de masquer la vraie nature de ce coupe-faim pendant tant d'années est fascinant. Ensuite, le nombre d'occasions ratées, malgré la multiplicité des alertes et des opportunités tout au long de la "surveillance" du Médiator®, tant au niveau français qu'europpéen, est consternant lorsque l'on songe au coût humain et inquiétant.

AP : Le rapport pointe notamment l'« inexplicable tolérance » de l'agence chargée du médicament. Êtes-vous d'accord avec cela ?

I. F. : Inexplicable ? Il y a quand même une explication : les méthodes de lobbying inacceptables du laboratoire Servier, les intrigues et les manipulations de ce dernier agissant à tous les niveaux des autorités de santé (experts ou politiques) comme de la communauté médicale dans son ensemble. À ceci répond une résignation passive, quand ce n'est pas pire... inexplicable tolérance, oui. Les explications trop précises sont aussi certainement redoutées dans cette histoire.

AP : Pensez-vous notamment que l'Agence n'est pas suffisamment indépendante des intérêts industriels ?

I. F. : C'est une évidence. L'Agence et ses experts ne sont absolument pas protégés des pressions des firmes pharmaceutiques, de la menace des recours. De plus, la gestion des liens d'intérêt entre experts et firmes est très imparfaite.

AP : Certains demandent une refonte du système de pharmacovigilance ? Pensez-vous cela vraiment nécessaire ?

I. F. : Il faut réfléchir à réformer et renforcer la pharmacovigilance, notamment par une présence plus proactive sur le terrain des cliniciens, des soignants (voire des soi-

gnés), plus efficace, mais aussi par une exploitation des nouveaux outils de pharmaco-épidémiologie (les registres Cnam...). Cette pharmacovigilance nécessite un budget indépendant des firmes et il faut plus de transparence et de possibilité d'accès aux données.

AP : Les médecins sont peu visés par l'IGAS. Pourtant, ce sont bien eux qui ont prescrit le benfluorex à leurs patients... Qu'en pensez-vous ?

I. F. : C'est un volet qui était hors de leurs prérogatives je crois. Les médecins ont été trompés par Servier, niant catégoriquement la nature chimique de type amphétaminique du Médiator®, proche de l'Isoméride®. Ils ont aussi été trompés par l'Afssaps, puisqu'ils ignoraient qu'une enquête de pharmacovigilance était ouverte depuis 1995 et que rien n'indiquait la nature du benfluorex sur les notices officielles du

Madame, Monsieur,

Vous avez été exposé au Médiator® (benfluorex) au cours de ces dernières années. Voici quelques informations concernant les risques cardiovasculaires mis en évidence et révélés au grand public ces derniers mois.

Deux types de complications distinctes sont décrits :

1) Valvulopathies (atteintes des valves du cœur par fuite valvulaire) :

- Celles-ci sont de **survenue rare**, notamment en ce qui concerne les valvulopathies sévères (moins de une valvulopathie grave pour mille personnes exposées chaque année).
- Si des atteintes minimes peuvent être observées après quelques mois de prise de Médiator®, les atteintes plus importantes surviennent plutôt après quelques années d'exposition au Médiator®.
- Toutes les valves cardiaques peuvent être touchées, parfois simultanément. Les quatre valves du cœur s'appellent les valves aortique, mitrale, tricuspide et pulmonaire.
- Sous l'effet du Médiator® les valves peuvent s'épaissir, devenir fibreuses, ce qui va gêner leur bon fonctionnement et être responsable de **fuite ou insuffisance valvulaire** (selon les valves, on parlera d'insuffisance aortique, mitrale, tricuspide ou pulmonaire). L'importance de la fuite sera estimée par un grade de 1 (fuite minime) à 4 (fuite importante). **Tous ces éléments sont dépistés et analysés par la réalisation d'une échographie cardiaque.**
- Selon leur importance, ces fuites peuvent n'entraîner aucune gêne ou au contraire certains symptômes comme un essoufflement à l'effort, des douleurs thoraciques, des palpitations nécessitant un traitement médical et, parfois, un remplacement chirurgical des valves malades. On ne connaît pas parfaitement l'évolution de ces fuites après l'exposition au Médiator®, une proportion se stabilise ou s'améliore et une autre peut s'aggraver. **Ainsi, la surveillance et la conduite thérapeutique doivent être définies avec le cardiologue au cas par cas.**
- Lorsqu'une échographie cardiaque ne montre pas d'anomalie des valves après l'arrêt de l'exposition (cas le plus fréquent), il est très improbable que surviennent des anomalies tardives et l'on peut être rassuré.
- Enfin, à ce jour, il n'a pas été rapporté de lien de causalité entre prise de Médiator® et des maladies comme l'hypertension artérielle (HTA), l'infarctus et les atteintes des coronaires (angine de poitrine), les rétrécissements des valves du cœur et les troubles isolés du rythme cardiaque. De même, il existe d'autres causes que le Médiator® aux fuites valvulaires (rupture de cordage, dégénérescence liée à l'âge et calcifications, antécédent de rhumatisme articulaire aigu, endocardite par infection...) qui doivent être écartées avant d'évoquer le rôle du Médiator®.
- Si vous disposez d'anciennes échographies de votre cœur, il peut être utile de les comparer aux examens récents.

2) Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, à ne pas confondre avec l'HTA "banale", que l'on mesure au bras) :

- Il s'agit d'une augmentation de la pression mesurée dans les artères pulmonaires et traduisant une gêne à la circulation pulmonaire.
- Une HTAP peut être la conséquence directe d'une fuite valvulaire
- L'exposition au Médiator® peut être un facteur de risque d'HTAP sans valvulopathie associée. Ce risque est probablement très rare mais persiste après l'arrêt de l'exposition au médicament.
- Le symptôme essentiel de l'HTAP est l'essoufflement anormal à l'effort. L'HTAP est dépistée par l'échographie cardiaque.
- Si une HTAP est suspectée à l'échographie cardiaque, votre cardiologue va tenter d'en établir la cause. S'il n'y a pas de lien avec une valvulopathie ou une autre maladie du cœur, il faudra consulter dans un centre spécialisé du réseau français de l'HTAP (centre national de référence ou centre régional de compétence de l'HTAP), où des examens complémentaires et une prise en charge seront proposés.

médicament... Il y a eu des dérapages de prescriptions hors autorisation de mise sur le marché, c'est évident. Mais la majorité des médecins ont d'abord été « roulés dans la farine », comme dirait l'IGAS ! Cela doit faire réfléchir à l'indépendance nécessaire vis-à-vis des firmes de la formation initiale et continue des praticiens.

AP : Que pouvez-vous conseiller aux professionnels de santé qui doivent répondre à leurs patients légitimement inquiets ?

I. F. : Je propose un petit document à donner aux patients (*ci-dessus*). ■

Propos recueillis par Sébastien Faure

Maitre de conférences des Universités,

Faculté de pharmacie, Angers (49)

sebastien.faure@univ-angers.fr

Note

1. Editions-dialogues.fr