



Inspection générale
des affaires sociales
RM2011-001P

Enquête sur le MEDIATOR®

SYNTHESE

Dr. Anne-Carole Bensadon, Etienne Marie et Dr. Aquilino Morelle

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

- Janvier 2011 -

Synthèse du rapport

[1] Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé a saisi le 29 novembre 2010 l'Inspection générale des affaires sociales d'une mission d'enquête relative au Médiateur. A l'issue de ses six semaines de travail, de la centaine d'auditions qu'elle a menée et de l'exploitation des dossiers scientifiques et administratifs s'échelonnant sur 40 années, la mission est en mesure de reconstituer la succession des événements et des choix qui sont allés de l'autorisation en 1974 au retrait en 2010 du médicament. Son rapport s'appuie sur près de 200 annexes pour assurer la plus grande transparence au débat public à venir.

[2] Le rapport est organisé à la fois autour des principaux temps de la vie du médicament et autour de l'analyse des principales responsabilités identifiées par la mission :

- les laboratoires Servier qui dès l'origine du médicament ont poursuivi un positionnement du MEDIATOR® en décalage avec sa réalité pharmacologique (1) ;
- l'Agence chargée du médicament, inexplicablement tolérante à l'égard d'un médicament sans efficacité thérapeutique réelle (2) ;
- le système de pharmacovigilance, incapable d'analyser les graves risques apparus en termes de cardiotoxicité du MEDIATOR® (3) ;
- enfin, les ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé gérant avec lenteur les remboursements de médicaments à service médical rendu insuffisant, aboutissant dans le cas du MEDIATOR® à des résultats inverses de ceux recherchés (4).

[3] La mission appelle à une lecture de ses travaux tenant compte de trois réalités :

- le rapport concerne un seul médicament, et même si la mission d'efforce d'expliquer par un certain nombre de raison de fond les graves défaillances constatées, elle met en garde contre toute généralisation hâtive de ses analyses ;
- le rapport rappelle le difficile métier qu'assurent tous les acteurs de la sécurité sanitaire ;
- si le rapport est, pour certains de ses passages, inévitablement technique, la mission a eu constamment à l'esprit pendant ses travaux la réalité humaine dramatique des personnes malades ou décédées, la seule qui sera juge des débats que la mission se propose d'éclairer.

1. DES L'ORIGINE, UNE STRATEGIE DE POSITIONNEMENT DU MEDIATOR® PAR LES LABORATOIRES SERVIER EN DECALAGE AVEC LA REALITE PHARMACOLOGIQUE DE CE MEDICAMENT

[4] Freinant la prise alimentaire et donc l'apport calorique, les anorexigènes ont été conçus et initialement utilisés pour le traitement de l'obésité. Par la suite, et jusqu'à leur retrait progressif, ils ont été fréquemment dévoyés de cette indication médicale dans le cadre de cures d'amaigrissement.

[5] La plupart d'entre eux sont des dérivés de l'amphétamine.

[6] A partir de la fin des années 50, naissent l'idée et l'ambition de mettre au point des substances qui conserveraient le pouvoir anorexigène de l'amphétamine (effet « *coupe-faim* », dans le langage courant) tout en se débarrassant de ses graves effets secondaires. L'objectif des travaux alors engagés, en particulier par les laboratoires Servier, est de parvenir à dissocier les propriétés anorexigènes des amphétamines de leurs effets stimulants potentiellement dangereux.

- [7] Pour atteindre ce résultat, la technique qui sera utilisée est classique dans l'industrie pharmaceutique : à partir de la molécule « mère » -l'amphétamine, dans le cas présent- on cherche, en lui ajoutant des groupements chimiques divers, à obtenir une modulation de ses effets.
- En 1960, puis en 1961, deux chercheurs américains mettent en évidence, chacun de son côté, une nouvelle molécule anorexigène, dérivée directement de l'amphétamine, dotée d'un fort pouvoir anorexigène et présentant peu d'effets secondaires centraux chez l'animal.
- [8] **Cette substance est la norfenfluramine.** Il s'agit donc de la molécule d'amphétamine, modifiée seulement par l'ajout d'un groupement trifluoré (CF₃).
- [9] Le groupe de recherche des laboratoires Servier va inventer et tester plus de 280 molécules, dont plus de 50 présentaient, selon eux, l'intérêt d'être anorexigènes.
- [10] Parmi celles-ci, figuraient au premier rang la fenfluramine et le benfluorex, repéré par l'équipe Servier en 1966 pour **son fort pouvoir anorexigène** et la faiblesse apparente de ses effets secondaires.
- [11] La fenfluramine, sera commercialisée en France par les laboratoires Servier en 1963, sous le nom de marque PONDERAL® ; le benfluorex en 1976 sous le nom de MEDIATOR®.
- [12] **Les trois molécules en question –norfenfluramine, fenfluramine et benfluorex- sont pharmacologiquement, méthodologiquement et chronologiquement liées.** Elles dérivent les unes des autres selon le schéma suivant :

Amphétamine	Norfenfluramine
Norfenfluramine	Fenfluramine
Norfenfluramine	Benfluorex

- [13] Dans un recueil scientifique paru en 1970, les chercheurs du groupe Servier expliquent clairement cette démarche d'étude systématique des dérivés fluorés de l'amphétamine et la priorité historique et méthodologique qui est celle de la découverte de la norfenfluramine.
- [14] Ils y expriment leur conviction : cet ensemble de dérivés de l'amphétamine représentent une classe pharmacologique en soi (« *an independant class of compounds* »), distincte de l'amphétamine et de ses dérivés.
- [15] Cette conviction deviendra très vite la ligne défendue par les laboratoires Servier, ligne qu'ils chercheront par la suite à étayer et à faire partager par toute une série d'études.
- [16] **Au vu des études rassemblées par la mission, la distinction entre fenfluramine et amphétamine au regard de leurs effets centraux, paraît pour le moins discutable.**
- [17] Dans ce même recueil de grande importance, un article est entièrement consacré à la molécule qui ne porte pas encore le nom de benfluorex mais le code S992¹. Il y est présenté cette fois comme une molécule ayant des propriétés sur le métabolisme des lipides et des glucides.
- [18] **Apparaît ainsi une discordance surprenante et frappante : publiés dans le même recueil, rédigé par des scientifiques appartenant au même groupe de recherche -celui des laboratoires Servier- et comportant la signature d'une même personne (J. Duhault), ces deux articles offrent deux visages différents du SE992.**
- [19] D'un côté, un anorexigène assurément puissant et présenté comme tel : « (...) *clearly a potent anorexic* ».

¹ J. Duhault et C. Malen, « *Effect of a fenfluramine derivative (S992) on lipid and sugar metabolism* ».

- [20] De l'autre, une substance disposant d'une éventuelle action sur le métabolisme des lipides et des glucides : « *It is suggested that S992 may decrease body weight by changing the metabolic pattern, particularly with respect to lipids and carbohydrates. The available data do not permit us, however, to work out a precise hypothesis* ».

Il résulte des études initiales que la mission a retrouvées que le benfluorex est un anorexigène puissant et même très puissant chez l'animal.

- [21] Commercialisant depuis 1963 un anorexigène (la fenfluramine, sous le nom de PONDERAL®), les laboratoires Servier vont privilégier cette hypothèse d'une action du benfluorex sur le métabolisme des lipides et des glucides. Progressivement, la « *spécificité* » du benfluorex par rapport au groupe des dérivés fenfluraminiques va être mise en avant.
- [22] On trouve là les prémices d'une doctrine qui sera celle des laboratoires Servier à partir de la commercialisation du benfluorex (MEDIATOR®) en 1976, jusqu'au retrait de son AMM en 2009 : « *l'originalité* » pharmacologique du benfluorex.
- [23] L'insistance ultérieure des laboratoires Servier à valoriser des indications thérapeutiques qui seraient propres au benfluorex -dont on verra plus loin qu'elles n'ont pourtant jamais été réellement validées- contribuera à faire oublier au plus grand nombre ces données pharmacologiques de base.
- [24] Au moment où le benfluorex va être mis sur le marché (1976), la préoccupation des laboratoires Servier est de présenter ce nouveau médicament comme ce qu'il est peut-être –un adjuvant au traitement des hyperlipidémies et du diabète de type 2-, et non comme ce qu'il est à coup sûr –un puissant anorexigène.
- [25] C'est pourquoi cette firme va tenter d'effacer une trace très visible : le nom même de la substance.
- [26] **Le suffixe « -orex » est en effet le segment-clé retenu par l'OMS pour désigner les agents anorexigènes².**
- [27] Dans la liste des substances actives concernées, on trouve le benfluorex, mais aussi l'aminorex, le clobenzorex, le mefenorex ou le fenproporex.
- [28] Sont placées en codicille (c), entre autres substances, la fenfluramine, mais aussi l'amfetamine (amphétamine), l'amfepramone ou la phentermine.
- [29] L'OMS a attribué la DCI « *benfluorex* » au composé SE780 des laboratoires Servier et a publié cette dénomination dans sa chronique OMS volume 25, n°3 de mars 1971.
- [30] Ce choix s'explique sans doute par la présence dans cette molécule d'un noyau benzène, portant un groupement fluoré et par les propriétés anorexigènes de la molécule.

Parfaitement logique au regard de la pharmacologie, ce choix n'est pas, ou n'est plus, du goût des laboratoires Servier, qui vont tenter de faire revenir l'administration sur ce choix, en affirmant, à l'encontre de toutes les données pharmacologiques établies et colligées par le laboratoire Servier lui-même, que le benfluorex aurait une activité anorexigène « (...) *en réalité très faible et tout à fait accessoire par rapport aux propriétés métaboliques de ce produit* ».

En vain.

La place centrale de la norfenfluramine.

- [31] La molécule de base, la plus simple, est la norfenfluramine et que c'est d'elle que dérivent aussi bien la fenfluramine que le benfluorex.

² World Health Organization, *The use of common stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances*, Geneva, 2002, (pp. 89-90).

- [32] **L'importance de la norfenfluramine au regard de l'histoire du benfluorex est capitale. Elle tient à trois données :**
- par sa proximité moléculaire évidente avec l'amphétamine, la norfenfluramine signe la continuité qui existe entre l'amphétamine et le groupe des fenfluramines ;
 - par son rôle avéré de métabolite actif de la fenfluramine, elle souligne encore cette proximité, d'un point de vue pharmacologique cette fois ;
 - par sa place de métabolite du benfluorex, elle arrime cette substance au sein de la famille des fenfluramines.
- [33] Métabolite commun à la fenfluramine et au benfluorex, la norfenfluramine va devenir un élément gênant lorsqu'il sera établi, en 1995, que la fenfluramine est une molécule dangereuse et qu'elle sera, pour cette raison, restreinte drastiquement dans sa prescription.
- [34] **En effet, si la fenfluramine, toxique, agit principalement par l'intermédiaire de la norfenfluramine, comment ne pas suspecter le benfluorex qui agit, lui aussi, par le biais de la norfenfluramine ?**
- [35] La thèse qui sera défendue par les laboratoires Servier tout au long de la commercialisation des fenfluramines (PONDERAL®, ISOMERIDE®) et du benfluorex (MEDIATOR®) comprend deux volets, distincts mais liés :
- la fenfluramine et ses dérivés constituent une famille pharmacologique distincte de celles des amphétaminiques : il s'agit de substances certes anorexigènes comme l'amphétamine, mais sans les effets indésirables graves de celle-ci ;
 - le benfluorex est lui-même une molécule spécifique au sein des fenfluramines : il possède des propriétés sur le métabolisme des graisses et des sucres qui en font l'originalité et l'intérêt.
- [36] Pour le dire autrement : le MEDIATOR® ne serait pas un anorexigène, il n'appartiendrait pas à proprement parler à la classe pharmacologique des fenfluramines, il s'agirait d'un médicament efficace dans le traitement des hypertriglycéridémies et du diabète de type II (diabète dit « gras », car associé à la surcharge pondérale).
- [37] Comme il a déjà été indiqué, la présence d'un « métabolite » commun à la fenfluramine et au benfluorex –la norfenfluramine- et qui plus est un métabolite actif, venait fragiliser cette construction intellectuelle.
- [38] C'est pourquoi à compter de 1995, date à laquelle la dangerosité des fenfluramines est établie, ce qui entraîne une restriction très stricte de leur prescription (mai et octobre 1995), puis la suspension de leurs AMM (15/09/1997), la place de la norfenfluramine dans le métabolisme du benfluorex sera minimisée.
- [39] C'est à partir des éléments bibliographiques retrouvés par la mission que celle-ci a demandé à la direction de l'évaluation de l'AFSSAPS d'établir une note détaillant la pharmacologie du benfluorex.
- [40] **Les principales conclusions de cette note sont les suivantes.**
- Le benfluorex est complètement métabolisé et ne circule dans le plasma qu'à des concentrations indétectables, car il est immédiatement transformé en son métabolite S422, puis en métabolite S1475 et en norfenfluramine (S585).
- [41] Or, comme il a été précisé plus haut, la norfenfluramine a des propriétés anorexigènes puissantes et représente l'amine de base qui a servi au développement des autres composés, notamment les fenfluramines.
- [42] Un fait grave doit ici être signalé.

[43] **Cet « *aveu* » de ce que le benfluorex ne serait qu'un précurseur, c'est-à-dire une molécule n'ayant en elle-même aucune activité pharmacologique, les laboratoires Servier ont cherché, après l'avoir reconnu, à le faire oublier en retirant une phrase évoquant cette caractéristique d'un document communiqué à l'AFSSAPS en 1999.**

[44] Après administration de dexfenfluramine (ISOMERIDE®), de fenfluramine (PONDERAL®) ou de benfluorex (MEDIATOR®) aux doses préconisées en thérapeutique, les niveaux des concentrations plasmatiques de la norfenfluramine (exposition : Cmax et AUC) sont similaires : environ 50 ng/ml.

[45] Les différentes doses préconisées pour les trois médicaments (dexfenfluramine 30 mg/j, fenfluramine 60 mg/j et benfluorex 450 mg/j) correspondent en réalité aux doses nécessaires pour atteindre une même concentration plasmatique de norfenfluramine (environ 50ng/ml) et, ce faisant, pour obtenir un effet anorexigène comparable.

[46] **Le benfluorex doit donc être considéré comme le précurseur de la seule substance véritablement active : la norfenfluramine.**

[47] **Pour le dire autrement : pendant 33 ans (1976-2009), tous les patients traités par le MEDIATOR® ont en réalité absorbé de la norfenfluramine à des doses efficaces.**

Une des études consacrées à la norfenfluramine en 1974 considérait ainsi la norfenfluramine « *as a mediator* » of the actions of fenfluramine ». On ne saurait mieux dire.

[48] Ainsi, au moment d'engager sa longue trajectoire –elle durera 35 ans- le benfluorex (MEDIATOR®) est un médicament dont le fabricant a choisi de mettre en avant l'« *originalité* » thérapeutique en oubliant ses caractéristiques pharmacologiques.

[49] Cette stratégie de communication va permettre au MEDIATOR®, en dépit d'alertes nombreuses et répétées –que nous allons maintenant détailler-, de franchir sans encombre les divers barrages qu'auraient dû être les commissions d'AMM, les comités techniques, les commissions nationales de pharmacovigilance, les commissions de la transparence, les vagues successives de remboursements.

[50] **Le benfluorex pourra ainsi poursuivre son chemin de spécialité pharmaceutique pendant encore 14 ans et échappera, en particulier, à la mise à l'écart des anorexigènes et des fenfluramines en 1995.**

Dans la deuxième partie de sa vie comme dans la première, le sort du benfluorex (MEDIATOR®) est lié à ceux de la fenfluramine (PONDERAL®) et de son isomère dextrogyre, la dexfenfluramine (d'où le nom de marque ISOMERIDE®), ces deux dernières substances étant désignées fréquemment sous le terme global de « *fenfluramines* ».

Très vite, le lien entre l'usage de la dexfenfluramine et l'apparition de cas HTAP sera suspecté et les fenfluramines placées sous une surveillance constante

[51] L'HTAP est une maladie rare et mortelle.

[52] Dès le 20 mai 1987, le comité technique de pharmacovigilance (CTPV) décide de l'ouverture d'une enquête officieuse sur la dexfenfluramine (ISOMERIDE®), pour des effets indésirables divers.

[53] L'équipe des Prs. Duroux et Simmoneau (Hôpital Antoine Béchère) va à plusieurs reprises alerter la pharmacovigilance. L'inquiétude suscitée par cette montée des cas d'HTAP va susciter le lancement par les laboratoires Servier d'une vaste étude épidémiologique internationale sous l'égide du Pr. Abenhaïm (IPPHS).

[54] Ce travail de pharmaco-épidémiologie novateur va structurer la période 1993-1995 au regard des décisions prises.

[55] **A la fin de l'année 1994, la situation des fenfluramines en termes de santé publique peut être résumée comme suit :**

- les laboratoires Servier savent depuis la fin des années 60 que la fenfluramine provoque expérimentalement des hypertensions artérielles pulmonaires chez l'animal ;
- fenfluramine (PONDERAL®) et dexfenfluramine (ISOMERIDE®) sont suspectées dans l'apparition de cas d'HTAP chez l'homme respectivement depuis 1981 et 1992 ;
- ces deux substances sont sous surveillance officielle de la pharmaco-vigilance depuis le 24 octobre 1991 pour la dexfenfluramine et depuis le 14 mai 1992 pour la fenfluramine ;
- cette surveillance a recensé un nombre important de cas d'HTAP (47 et 16) associés à l'usage de ces deux médicaments ;
- dans le même temps, la littérature scientifique internationale s'est étoffée, grâce, en particulier à une importante étude française parue en novembre 1993 ;
- afin d'éclaircir ce qui apparaît alors comme un problème sérieux de santé publique, une vaste étude pharmaco-épidémiologique (étude IPPHS) a été lancée en septembre 1992 ;
- la commission d'AMM n'a pas été saisie pour une réévaluation du bénéfice/risque des deux médicaments, comme cela aurait dû être le cas ;
- cette « évaluation » a été faite par un groupe ad hoc placé sous la responsabilité du directeur de l'évaluation, le Pr. Alexandre ;
- dans l'attente des conclusions de l'étude IPPHS, des restrictions à l'indication de ces deux médicaments ont été décidées.

1995 : une première occasion manquée.

[56] L'année 1995 est une année importante : elle est en effet le moment où les trajectoires des fenfluramines et du benfluorex, restées jusque-là parallèles, vont enfin se croiser.

- La situation scientifique et administrative va se cristalliser autour des résultats de l'étude IPPHS, communiqués de façon confidentielle le 07 mars 1995 qui conclut à l'existence d'un risque d'HTAP lié à l'usage des anorexigènes en général et des fenfluramines en particulier.
- Le 03 mai 1995, la CNPV décide d'étendre à « *tous les anorexigènes* » les restrictions d'indications prises en 1994 pour les seules fenfluramines (traitement de 2^{ème} intention, après échec d'un traitement diététique adapté, d'obésité patente ayant un indice de masse corporelle supérieure à 30, limitation de la durée de traitement à 3 mois et contre-indication chez l'enfant).

[57] **Il est important de noter que par « tous les anorexigènes » la CNPV et la direction de l'évaluation (DEV) entendent tous les anorexigènes disposant d'une AMM et non l'ensemble de la classe au sens pharmacologique du terme.**

[58] **Cette erreur de raisonnement pharmacologique va emporter des conséquences graves.**

[59] En effet, en deux temps, mai et octobre 1995, des restrictions importantes à la prescription des fenfluramines vont être prises par l'agence du médicament.

[60] **Mais le benfluorex n'étant pas considéré par la DEV comme un anorexigène, ne sera pas concerné par ces mesures.**

[61] Or, dans le même temps, suivant les recommandations de la CNPV du 19 juin 1995, la DGS élargit le champ de l'interdiction posée le 10 mai à tous les anorexigènes, c'est-à-dire aux 42 anorexigènes de la liste 3 du décret Talon du 25/02/1982, avec parmi eux le benfluorex.

- [62] Personne ne relève à la DEV le fait que le benfluorex, qui figure dans la liste des anorexigènes bannis par la DGS des préparations magistrales, est, dans cette liste, la seule spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une AMM. Cela aurait conduit logiquement à interdire également le benfluorex en tant que spécialité pharmaceutique : MEDIATOR®.
- [63] **Dans le même temps où le benfluorex est interdit dans les préparations magistrales par la DGS parce qu'il est un anorexigène, sa commercialisation reste autorisée sous forme de spécialité pharmaceutique par l'agence du médicament parce que celle-ci ne le considère pas comme un anorexigène.**
- [64] Cette grave incohérence représente une occasion manquée : celle de n'avoir pu traiter la question du benfluorex en même temps que celle des fenfluramines auxquelles il est pourtant pharmacologiquement apparenté.
- [65] Le constat est d'autant plus consternant que, dans le même temps, le 18 mai 1995, une enquête officieuse de pharmacovigilance va être ouverte sur le benfluorex et ce en raison même de cette parenté structurale.
- [66] **En 1996, la mise à l'écart des fenfluramines est remise en question, heureusement sans succès.**
- [67] Le benfluorex (MEDIATOR®) va rester sur le marché encore 12 ans.

2. L'INCOMPREHENSIBLE TOLERANCE DE L'AGENCE A L'EGARD DU MEDIATOR.

- [68] Durant sa période de présence sur le marché, le MEDIATOR® a deux caractéristiques. Il est tout d'abord un « *adjuvant* », terme qui correspond dans la nomenclature des médicaments établie dans les années 1980 à une substance utilisée de fait dans une situation donnée et non à une substance ayant un réel intérêt thérapeutique. Il est par ailleurs un adjuvant au régime dans deux indications : celui des troubles du métabolisme des lipides (hypertriglycémies), celui des troubles du métabolisme des glucides (diabète avec surcharge pondérale).
- [69] Le MEDIATOR® est autorisé à être mis sur le marché par le ministère chargé de la santé par arrêté du 16 juillet 1974 et sera effectivement disponible sur ce marché le 1^{er} septembre 1976. Contrairement aux objectifs affichés par la firme, le MEDIATOR ne sera mis sur le marché à la même époque que dans quelques pays développés : Suisse, Luxembourg, Italie, Espagne, Portugal, Grèce.
- [70] L'autorisation ministérielle paraît dès 1974 incohérente et inquiète. Incohérente, parce que la même administration qui a considéré le MEDIATOR® comme un anorexigène, ainsi qu'on l'a vu précédemment dans le débat qui l'a opposé à la firme sur la dénomination de la molécule, va accorder une AMM pour les 2 indications indiquées ci-dessous. L'autorisation accordée est dès lors inquiète, cette inquiétude se manifestant dans les débats de la commission chargée de l'autorisation de mise sur le marché, mais aussi par l'hypothèse, non suivie d'effet, d'une surveillance particulière au titre de la pharmacovigilance, et cela dès 1974.
- [71] Tous les médicaments autorisés avant le 1^{er} décembre 1976 devaient au titre de la directive européenne du 20 mai 1975 être de nouveau validés. Cette procédure qui devait s'achever en 1990 s'échelonna de fait de 1985 à la fin de la décennie 90, pilotée par la direction de la pharmacie et du médicament puis par l'Agence du médicament créée en 1993, elle-même transformée en Agence de sécurité sanitaire des produits de santé en 1998.
- [72] Le MEDIATOR® passe en première tranche de validation, celle des médicaments utilisés en médecine cardiovasculaire. Ses indications thérapeutiques sont alors réduites de façon très importante : seule est validée le 22 avril 1987 l'indication relative aux hypertriglycémies ; l'indication relative au diabète n'est pas retenue.

- [73] Or cette limitation ne va pas être appliquée.
- [74] Tout d'abord, parce que le MEDIATOR[®] va être admis à une nouvelle présentation de validation consacrée à l'endocrinologie/diabétologie et prévue pour 1990. Ensuite parce qu'après fourniture par la firme de nombreuses études, une décision interviendra le 16 mars 1995. Celle-ci confirme la décision initiale de 1987 : seule l'indication relative aux hypertriglycéridémies est maintenue ; dans son indication d'adjuvant au régime du diabète, « les essais ne sont pas contrôlés...le bénéfice observé est incomplet... il ne concerne qu'une faible partie des patients traités ». Néanmoins, l'Agence ne modifie pas formellement l'AMM d'origine et l'indication relative au diabète perdure. Enfin, lorsque cette modification de l'AMM intervient le 16 avril 1997, elle sera de façon incompréhensible annulée le 5 juin 1997. La firme recevra un courrier l'autorisant à maintenir la seconde indication.
- [75] S'ouvrent alors trois années de nouveaux débats entre la firme et l'Agence. La première fournit une très importante étude dirigée par le Pr Del Prato qui conduit la firme non plus à défendre l'indication du MEDIATOR[®] comme adjuvant au régime du diabète mais à proposer son extension comme médicament antidiabétique de premier rang comparable à l'action du médicament de référence contre le diabète qu'est à l'époque la metformine. L'Agence va refuser cette extension le 25 avril 2000 après avis de la Commission d'AMM du 6 décembre 1999, deux précédentes commissions ayant sursis à statuer dans l'attente des contre-expertises engagées. L'agence rejette le recours de la firme le 11 décembre 2000.
- [76] Mais elle admet in fine, en juin 2001, l'indication minimale initiale d'adjuvant au régime du diabète
- [77] De 1987 à 2001, les responsables de l'évaluation du médicament de l'Agence ont donc fait passer la promesse de nouvelles études de la firme, études dont ils connaissaient pourtant les faiblesses, avant l'application de leurs propres décisions constatant la très faible efficacité thérapeutique du MEDIATOR[®].
- [78] Le débat sur les indications apparaît de plus hors de la réalité au vu du mésusage important du MEDIATOR[®] hors AMM (environ 20 %) ou, expliqué autrement, son usage important pour les indications pour lesquelles il est efficace, soit comme médicament anorexigène..

3. LES GRAVES DEFAILLANCES DU SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE.

- [79] Les comités techniques de pharmacovigilance (CTPV) vont aborder le benfluorex à partir de mai 1995 à de très nombreuses reprises principalement sous 4 angles :
- sa dangerosité potentielle compte tenu de sa parenté structurale avec les fenfluramines ;
 - l'existence d'un mésusage ;
 - l'actualité européenne ;
 - et ses effets indésirables.

Le benfluorex était sous enquête officieuse depuis mai 1995 puis officielle en mai 1998, compte tenu de sa « dangerosité potentielle ». L'hypothèse d'une demande de retrait de ce médicament aurait pu être formulée, sur la seule base de cette parenté chimique étayée et de l'existence d'un métabolite commun avec les fenfluramines et du bénéfice du produit.

Pendant 10 ans, de 1995 à 2005, ce point ne sera pas inscrit à l'ordre du jour de la CNPV, en dépit de 17 réunions du CTPV.

- [80] Le benfluorex fera l'objet de nombreuses réunions du groupe européen de pharmacovigilance à partir de septembre 1998, suite à une demande de l'agence du médicament italienne. Malgré les rapports italiens très documentés notamment sur la toxicité de la norfenfluramine, métabolite commun au benfluorex et aux fenfluramines, les échanges successifs conduiront à une sorte d'enlèvement du dossier. Le laboratoire Servier adressera à l'AFSSAPS le 1^{er} février 2001 un protocole d'étude clinique comparative sur 12 mois incluant une étude cinétique des principaux métabolites et la réalisation d'une échocardiographie chez les patients inclus, étude qui ne sera pas réalisée, d'après les documents dont dispose la mission.
- [81] Le 3 octobre 2003, l'agence du médicament espagnole informe l'Agence européenne d'un cas de valvulopathie cardiaque. La firme va demander le retrait du benfluorex en Espagne et le laboratoire va demander également le retrait du benfluorex en Italie. La mission s'étonne que cette information n'ait été communiquée en ces termes ni au CTPV ni à la CNPV.
- [82] **Les alertes répétées sur le mésusage du benfluorex ne seront pas prises en compte.** Ce mésusage sera abordé lors de 5 CTPV entre septembre 1998 et décembre 2004. Par ailleurs, l'agence sera alertée, au minimum, à 3 reprises entre 1997 et 1998 notamment par un courrier signé de 3 médecins conseil nationaux de l'assurance maladie mais ces alertes ne seront pas répercutées devant les commissions de pharmacovigilance.
- [83] Le 10 février 1999, un cas de valvulopathie aortique est notifié au CRPV de Marseille qui l'inclut dans la base nationale le 16 février 1999. Un cas d'HTAP est notifié en juin 1999
- [84] L'unité de pharmacovigilance de l'AFSSAPS appelle très clairement l'attention du directeur de l'évaluation du médicament à l'Agence sur la nécessité d'accélérer l'évaluation du dossier benfluorex dans une note où elle fait bien le lien entre parenté avec les fenfluramines, inquiétudes des cliniciens, HTAP et insuffisance aortique. **Il n'est pas retrouvé de réponse à cette note.**
- [85] Dans ce contexte, le benfluorex aurait dû figurer à « l'ordre du jour » de la CNPV du 7 juillet 1999 et non en « questions diverses ». La mission ne comprend pas que les éléments préparés par l'agence pour cette CNPV ne comportent pas le cas d'insuffisance aortique alors même que l'unité de pharmacovigilance a réalisé une note un mois plus tôt en juin 1999. Cette lacune s'explique d'autant moins qu'une note spécifique préparée par l'unité de pharmacovigilance pour une commission d'AMM qui se tient un jour après la CNPV mentionne, de son côté, l'HTAP et le cas d'insuffisance aortique.
- [86] En outre, le cas de valvulopathie aortique, mentionné pour la commission d'AMM, est requalifié en « imputabilité douteuse » de façon unilatérale par l'unité de pharmacovigilance, sans avis du CTPV, sans même que les documents très complets envoyés par le médecin qui a notifié le cas ne soient demandés au CRPV de Marseille.
- [87] Compte tenu de ces 2 cas graves notifiés (mais seul l'HTAP aurait suffi), du contexte européen précédemment décrit, de l'existence d'un métabolite commun, la norfenfluramine, entre le benfluorex et les fenfluramines et de la toxicité connue des fenfluramines (notamment valvulopathies et HTAP), ainsi que de la place clairement contesté du médicament dans la stratégie thérapeutique du diabète, **la mission estime que le retrait du MEDIATOR[®] aurait du être décidé dès 1999.**
- [88] De 1999 à 2005, le progrès dans les connaissances scientifiques et la montée des cas rendent incompréhensibles l'inertie puis les propositions inadaptées de la pharmacovigilance. Le 29 novembre 2005, lors de la CNPV, **les signaux d'alertes conduiront à des demandes de modification des RCP et surtout d'études supplémentaires, malgré l'absence de renouvellement d'AMM en Espagne et en Italie.**

- [89] **La CNPV du 27 mars 2007 va repositionner le dossier benfluorex dans son ensemble** reprenant les données pharmacologiques, les effets de type centraux, les cas « pouvant faire évoquer un problème qualitatif similaire à celui ayant amené au retrait du marché des anorexigènes fenfluraminiques sérotoninergiques » et a rappelé la non-demande de renouvellement en Espagne et en Italie. **Elle va émettre un avis très argumenté pour demander la réévaluation du bénéfice-risque du benfluorex, certains membres allant jusqu'à se prononcer sur un Bénéfice/Risque défavorable.** La commission d'AMM ne proposera pas le retrait du produit.
- [90] Même en 2009, le nombre de notifications de cas graves ne suffira pas à lui seul à remettre en cause l'AMM d'un produit au bénéfice pourtant très discuté.
- [91] La CNPV du 7 juillet 2009 va se prononcer pour l'attente de résultats de l'ensemble des études envisagées, dont l'une termine au mieux en 1 an plus tard. La mission souligne qu'en l'occasion, le doute a profité au médicament et non au malade. **La CNPV du 29 septembre 2009 va enfin considérer le signal comme inacceptable, alors que le laboratoire continue à plaider pour le maintien du MEDIATOR®.**
- [92] Le 27 octobre 2009 un rapport préliminaire sur benfluorex et valvulopathies cardiaques est adressé au directeur général de l'AFSSAPS et au directeur général de la santé par le Médecin conseil national, adjoint au directeur général de la CNAMTS. Ce rapport préliminaire sera accompagné d'un courrier précisant que les conclusions d'une l'étude réalisée par la CNAMTS suggèrent fortement l'existence d'un effet indésirable sévère lié à l'utilisation du benfluorex, comme en attestent les risques relatifs très élevés calculés.
- [93] La mission, compte tenu du délai imparti s'est surtout focalisée sur la période qui va de la commercialisation de benfluorex à son retrait. Elle a néanmoins tenu à évoquer les décès attribuables au benfluorex. Deux études de la CNAMTS ont été réalisées en 2010 sur « benfluorex et décès ». Puis des travaux complémentaires ont été réalisés par C Hill. Les débats scientifiques qui ont suivi sur l'estimation du nombre de morts, conduisent la mission à recommander que le ministre prenne les dispositions pour établir les faits. Cette mesure ne remet en rien en cause la gravité de la situation et ne doit en aucun cas être interprétée comme une sous-estimation des faits.
- [94] **La mission a eu connaissance de pressions exercées par des personnes appartenant aux laboratoires Servier ou ayant des liens d'intérêt avec eux** sur des acteurs ayant participé à l'établissement de la toxicité du MEDIATOR®. La mission ne qualifie pas les pressions ainsi relatées. Elle procédera à un signalement de ces pratiques à l'autorité judiciaire en lui transmettant les pièces justificatives dont elle dispose.
- [95] La mission estime qu'aucun des directeurs généraux qui se sont succédés à la tête de l'Agence n'a été informé de manière correcte sur le sujet du MEDIATOR®, ni sur ses caractéristiques pharmacologiques, ni sur la réalité des effets indésirables et ce, jusqu'à la fin de l'année 2010. Le 28 avril 2006, l'actuel directeur général signera même, de façon incompréhensible, une réponse à la Cour des comptes en 2006 faisant état du retrait de la commercialisation du MEDIATOR®. Cette situation ne saurait exonérer ces directeurs généraux de la responsabilité qui était la leur de maîtriser les risques de gestion de l'Agence et de prendre les décisions de ressources humaines nécessaires, notamment dans le secteur de la pharmacovigilance dont les rapports d'audit externes (IGAS/IGF, Cour des Comptes, rapport « Girard ») avaient souligné les faiblesses.
- [96] De même, il semble qu'aucune information sanitaire sur le risque du MEDIATOR® n'a été portée à la connaissance des ministres avant que la décision de suspension ne soit imminente. L'éclatement entre les différents acteurs publics de la chaîne du médicament et un système de commissions foisonnant, chronophage et donnant l'illusion de la transparence des dossiers a contribué à la difficulté de cette information des ministres. Néanmoins, dûment avertis par les trois rapports d'audit externes précédemment cités sur les faiblesses de la pharmacovigilance, **ces ministres successifs auraient du être attentifs à la nécessité de renforcer et de rendre plus efficace ce dispositif.**

4. LES VICISSITUDES DE LA REEVALUATION DU MEDIATOR

- [97] A partir du milieu de la décennie 2000, le MEDIATOR[®] va faire l'objet de deux types de réévaluation globale : une réévaluation de son bénéfice-risque par l'AFSSAPS, une réévaluation de son service médical rendu par les ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé, après avis de la Commission de la transparence, adossée à partir de 2004 à la Haute autorité de santé.
- [98] A la demande de la Commission nationale de pharmacovigilance, la réévaluation du MEDIATOR[®] intervient en 2007 sur la base d'une nouvelle très importante étude dirigée par le Pr Moulin qui tend à démontrer l'efficacité du Médiator dans la stratégie thérapeutique du diabète. De nouveau, comme pour l'étude Del Prato, l'Agence en critique la méthode et les résultats. Elle décide le 25 juillet 2007 de supprimer la première indication du MEDIATOR[®], celle relative aux troubles du métabolisme des lipides, compte tenu par ailleurs des alternatives thérapeutiques qui existent sur ce sujet ; mais elle maintient l'indication du traitement dans le diabète avec surcharge pondérale, estimant que le MEDIATOR[®] conserve un effet minimal sur cette pathologie. La Commission d'AMM rend à ce moment néanmoins un avis inexplicable compte tenu de l'analyse de la Commission nationale de pharmacovigilance qui lui avait été transmis et qui concluait majoritairement à un bénéfice-risque négatif compte tenu de l'importance des signaux de sécurité d'emploi.
- [99] De nouveau, comme précédemment, cette décision de restriction des indications, n'aura pas de portée sur les prescriptions réelles, dès lors qu'elle n'est pas accompagnée d'un avis aux médecins. Les prescriptions hors AMM exploseront dès lors pour se situer à environ 70 %.
- [100] Un nouvel acteur dans l'évaluation du Médiator va intervenir tout au long de la décennie 2000. Lorsque qu'un médicament reçoit une AMM, il doit pour être remboursé par l'assurance maladie être inscrit sur une liste. Celle-ci est établie par les ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé après avis d'une Commission dite de la transparence, associant selon un équilibre variable dans la période analysée, les administrations, les organismes d'assurance maladie et des personnalités choisies pour leur compétence scientifique. Le MEDIATOR[®] avait reçu un avis positif de cette commission en 1976, avait été inscrit sur la liste des médicaments remboursables et était remboursé au taux de 70 % baissé à 65 % en 1993.
- [101] En 1999 interviennent deux réformes fondamentales. Le décret du 27 octobre 1999 précise les critères d'appréciation du service médical rendu (SMR) au vu duquel les médicaments sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables. L'AFSSAPS évalue un médicament en soi ; la Commission de la transparence évalue un médicament par rapport à d'autres et SMR « insuffisant » ne veut pas dire nécessairement inefficace, voire dangereux, mais moins prioritaire.
- [102] Ce même décret prévoit par ailleurs la réévaluation du SMR du « stock » des médicaments, engagé à la demande des ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé par lettre du 13 avril 1999 adressée au président de la Commission de la transparence.
- [103] Les résultats du travail de la Commission de la transparence s'échelonnent de 1999 à 2001. Sur 4490 spécialités étudiées, 835 sont classés avec un SMR insuffisant. Lors de sa séance du 19 novembre 1999, le SMR du MEDIATOR[®] est classé comme insuffisant ; si son efficacité est analysée comme faible pour les hypertriglycémies et moyenne pour le diabète, ce sont fondamentalement les alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses existant par ailleurs qui justifient la décision de la Commission.
- [104] Le déremboursement réel des médicaments à SMR insuffisant ne va s'engager dans les faits qu'en 2003, les gouvernements préférant engager au préalable des baisses de prix et de taux de remboursement. Dans ce cadre, le prix du MEDIATOR[®] est baissé de 23,5 % entre 2000 et 2002. Un projet de baisse de son taux de remboursement, parmi d'autres médicaments, de 65 à 35 % n'aboutira pas, malgré des relances successives de la DSS, en 2002/2003.

- [105] Le déremboursement des médicaments à SMR insuffisant est organisé en trois vagues qui interviendront respectivement en septembre 2003, janvier 2006 et décembre 2006. Le Médiateur qui fait partie de la 3^{ème} vague fait l'objet d'un avis de la Commission de la transparence du 10 mai 2006. Cet avis confirme l'avis de SMR insuffisant pour l'indication hypertriglycéridémies. Il sursoit à statuer sur l'indication diabète, constatant que celle-ci est en cours de réévaluation à l'AFSSAPS compte tenu de la production de l'étude Moulin. Sur cette base, le ministre ne pouvait pas prendre une décision de déremboursement du MEDIATOR[®], ni juridiquement (puisqu'il n'avait pas un avis formellement motivé de la Commission de la transparence), ni techniquement, le déremboursement d'une indication sur deux ne pouvant être ni géré par les médecins, ni contrôlé par les caisses d'assurance maladie.
- [106] Lorsque l'AFSSAPS se prononce en 2007 (cf. ci-dessus), elle supprime l'indication relative aux hypertriglycéridémies (le dossier n'a alors plus à repasser en Commission de la transparence), mais elle maintient un bénéfice-risque positif pour l'indication relative au diabète dans l'attente des résultats de l'inspection de l'étude Moulin et des réponses aux études complémentaires demandées à la firme. Il était difficile à la Commission de la transparence de reprendre l'examen du caractère remboursable ou non du Médiateur dans ces conditions.
- [107] En 2009, la firme fournit les premiers résultats d'une 3^{ème} grande étude, dite Regulate, dont l'investigateur principal est de nouveau le Pr Moulin. Cette étude ne démontre pas d'efficacité du Médiateur par rapport au nouveau médicament de référence contre le diabète qu'est la pioglitazone. Elle montre par contre l'émergence d'anomalies valvulaires fonctionnelles significatives. La firme propose dans ces circonstances de réserver la prescription du Médiateur aux médecins spécialistes et d'accompagner son traitement d'une surveillance écho-cardiographique.
- [108] L'AFSSAPS, si elle continue à trouver une efficacité minime du MEDIATOR[®] quant aux paramètres glucidiques, prend enfin en compte les résultats de sécurité très défavorables tels qu'ils ont été démontrés par l'étude Regulate et par l'étude cas témoins menée à Brest. Le MEDIATOR[®] est suspendu à date d'effet du 30 novembre 2009 puis retiré définitivement du marché le 20 juillet 2010 après l'avis conforme des instances européennes.

CONCLUSION

- [109] Parvenue au terme de son travail, la mission, avant même de présenter quelques enseignements et pistes de réflexion, tient à mettre en avant les éléments les plus importants du constat dressé dans ce rapport :
- Le déroulement des événements relatés dans ce rapport est très largement lié au comportement et à la stratégie des laboratoires Servier qui, pendant 35 ans, sont intervenus sans relâche auprès des acteurs de la chaîne du médicament pour pouvoir poursuivre la commercialisation du MEDIATOR[®] et pour en obtenir la reconnaissance en qualité de médicament anti-diabétique. Pour reprendre une expression revenue à plusieurs reprises dans les témoignages recueillis par la mission, elle a « *anesthésié* » ces acteurs de la chaîne du médicament et même, selon deux anciens présidents de commission d'AMM, elle les a « *roulés dans la farine* » ;
 - A aucun moment pendant cette longue période, aucun des médecins experts pharmacologues, internes ou externes à l'Agence, n'a été en mesure de conduire un raisonnement pharmacologique clairvoyant et d'éclairer ainsi les choix des directions générales successives ;
 - Surchargée de travail, empêtrée dans des procédures juridiques lourdes et complexes, en particulier à cause de l'articulation de ses travaux avec l'Agence européenne, bridée par la crainte des contentieux avec les firmes, l'Agence est apparue à la mission, dans le cas étudié, comme une structure lourde, lente, peu réactive, figée, malgré la bonne volonté et le travail acharné de la plupart de ses agents, dans une sorte de bureaucratie sanitaire ;

- Un certain nombre d'anomalies majeures de fonctionnement ont été identifiées, en particulier la confirmation à la firme d'une autorisation de mise sur le marché en 1997, contraire à la décision prise quelques mois auparavant, notification qui n'a pu être prise que sur l'instruction d'un des responsables de la direction de l'évaluation ;
- Le dispositif de pharmacovigilance a failli à sa mission, qui est d'identifier et d'instruire, dans un délai raisonnable, et afin d'éclairer la décision des responsables sanitaires, les cas d'effets indésirable graves liés à l'usage du médicament. La raison principale de cet échec collectif est à rechercher dans l'insuffisance de culture de santé publique et en particulier dans un principe de précaution fonctionnant à rebours ;
- Dans ces conditions, il n'est guère surprenant que l'alerte dans cette affaire soit venue de l'extérieur : de la revue Prescrire, du Dr Irène Frachon, de Catherine Hill et du Dr Alain Weil, pour ce qui concerne la dangerosité du médicament, ce qui a permis son retrait ; et de Flore Michelet et du Dr Gérard Bapt, pour ce qui concerne l'impact en termes de mortalité ;
- La multiplicité des instances sanitaires chargées du médicament, leur cloisonnement et la complexité de leur fonctionnement rendent le système lent, peu réactif et contribuent à une dilution des responsabilités ;
- Quant à la politique de remboursement des médicaments dont sont responsables les ministres, elle apparaît sous un jour paradoxal : c'est pour des raisons telles que la défense des prescripteurs et des patients que la politique de déremboursement a été étalée sur presque une décennie. La réalité veut, dans le cas présent, que cet objectif allégué ait conduit au résultat inverse.

[110] Même si la seconde partie de son travail sera consacrée à définir et à présenter les grandes lignes d'un système de pharmacovigilance rénovée, la mission tient d'ores et déjà à mettre l'accent sur quelques enseignements qui lui paraissent essentiels :

- La sécurité sanitaire est un métier difficile et exigeant. La vigilance sanitaire est une responsabilité fatigante, usante, qui conduit à travailler chaque jour sous la pression. Être vigilant suppose d'être informé, d'être réactif, d'avoir la disponibilité d'esprit nécessaire, de savoir entendre et écouter les opinions minoritaires et d'être capable d'admettre que l'on s'est trompé ou que l'on se fourvoie dans un raisonnement convenu. C'est pourquoi la mobilité des personnes est indispensable dans ce domaine ;
- L'exercice de ce métier est fortement influencé par l'environnement intellectuel et médiatique. Or, depuis plusieurs années se sont multipliées les prises de position publiques pour dénoncer une hypothétique « *tyrannie du principe de précaution* ». Dans cette affaire comme dans d'autres passées et malheureusement à venir, ce n'est pas l'excès de principe de précaution qui est en cause mais le manque de principe de précaution ;
- La chaîne du médicament fonctionne aujourd'hui de manière à ce que le doute bénéficie non aux patients et à la santé publique mais aux firmes. Il en va ainsi de l'autorisation de mise sur le marché qui est conçue comme une sorte de droit qu'aurait l'industrie pharmaceutique à commercialiser ses produits, quel que soit l'état du marché et quel que soit l'intérêt de santé publique des produits en question. La réévaluation du bénéfice/risque est considérée comme une procédure exceptionnelle. La prise en compte du risque nécessite de fortes certitudes scientifiques, l'existence d'un bénéfice étant, elle, facilement reconnue. Dans ces conditions, le retrait d'une AMM est perçu comme une procédure de dernier recours et comme une sorte de dédit pour la commission qui a accordé l'autorisation ;
- L'Agence est trop souvent caractérisée dans son fonctionnement, par, pour reprendre une expression entendue plusieurs fois, une « *accoutumance au risque* ». Cette accoutumance est incompatible avec l'exercice d'une mission de sécurité sanitaire ;

- Le fonctionnement des commissions de l'AMM et de la pharmacovigilance est marqué par la recherche d'un consensus scientifique, ce qui conduit en l'occurrence à un allongement des délais nécessaires à la prise de décision. Le rôle des demandes successives d'études pour alimenter ce processus a des effets pervers graves. C'est particulièrement frappant dans le cas du MEDIATOR[®] où les laboratoires Servier ont multiplié ce type de démarches. A ceci s'ajoute un légalisme qui, concernant une agence qui prend 80 000 décisions par an, conduit à un enlèvement de trop de dossiers ;
- S'ajoute à ceci, malgré les progrès accomplis dans ce domaine depuis 1993, le poids des liens d'intérêt des experts contribuant aux travaux de l'AFSSAPS (annexe n°). Il s'agit des liens d'intérêts financiers ou d'autres natures tels qu'ils devraient être signalés à l'Agence, ce qui n'est pas à l'heure actuelle systématiquement le cas, selon les déclarations mêmes de l'actuel président de la commission d'AMM. Or ces règles procédurales ont été établies dès 1993 lors de la création de l'Agence. Il n'est que temps de les faire appliquer « *sans faille et sans exception* » pour reprendre l'expression de Jean Marimbert, directeur général de l'AFSSAPS. Aux yeux de la mission, cette conception des liens d'intérêt doit être élargie. Elle doit d'abord être envisagée dans le temps. Deux des responsables les plus importants de l'Agence, au moins, ont ainsi contracté, après avoir quitté leurs fonctions respectives, des liens financiers avec les laboratoires Servier. Dans ces 2 cas, il s'agissait de professeurs des universités-praticiens hospitaliers, médecins dont le statut les met pour l'heure à l'abri de la commission de déontologie, qui s'est déclarée en 2000 incompétente en la matière. Ceci souligne, et c'est la seconde priorité, la nécessité d'élargir le champ actuel des situations imposant la déclaration de liens d'intérêt. La mission pense souhaitable que tous les agents publics ayant à connaître des questions liées aux médicaments soient tenus de déclarer de tels liens. Il doit en être en particulier ainsi pour les membres des cabinets ministériels. C'est là un point important que devra traiter la Commission de réflexion pour la prévention des conflits d'intérêts dans la vie publique. De manière plus globale, l'AFSSAPS, qui est une agence de sécurité sanitaire, se trouve à l'heure actuelle structurellement et culturellement dans une situation de conflit d'intérêt. Pas en raison de son financement qui s'apparente à une taxe parafiscale, mais par une coopération institutionnelle avec l'industrie pharmaceutique qui aboutit à une forme de coproduction des expertises et des décisions qui en découlent. A cet égard, la présence encore aujourd'hui d'un représentant institutionnel du LEEM (Les entreprises du médicament) dans les commissions, et parfois les groupes de travail, paraît inacceptable.
- Toutes ces considérations ne doivent pas faire oublier la place décisive qui est celle des diverses communautés scientifiques et médicales dans la construction des décisions publiques. Toutes les décisions prises au sein de l'Agence, mais aussi par la Haute autorité de santé, sont préparées par des experts qui rendent leurs avis. Tous ces médecins sont associés très étroitement au processus de décision. Là aussi de très graves défaillances, pour certaines d'entre elles incompréhensibles, ont été relevées par la mission. Pour prendre l'exemple du MEDIATOR[®], il est inadmissible d'avoir programmé en décembre 2010 une table ronde sur « *benfluorex et valvulopathies* », dans le cadre des journées européennes de cardiologie, présidée par les Prs. G. Derumeaux et B. Iung. Ces deux experts, un an auparavant, avaient été mandatés pour représenter les laboratoires Servier au sein de la Commission nationale de pharmacovigilance et de la commission d'AMM de l'AFSSAPS portant sur le MEDIATOR[®] (benfluorex). Les présidents de cette table ronde ont depuis décidé de ne pas y participer.

La mission à l'issue de cette première phase, malgré ses critiques sévères à l'égard du système de gestion du médicament, élaborées encore une fois à partir d'un cas particulier, tient à souligner que le système de notification des cas par les professionnels de santé aurait pu permettre le retrait du MEDIATOR® dès 1999 si le principe de précaution s'était appliqué. A ce stade, la mission insiste sur le rôle essentiel des professionnels de santé et des patients qui doivent être davantage associés à ces démarches, pas seulement en ce qui concerne la déclaration des cas. Rappelons que dans d'autres domaines de la santé publique, les patients sont représentés au niveau des conseils d'administration des institutions. La mission s'attachera également, dans sa deuxième étape à mieux caractériser et fiabiliser notamment les outils de la pharmacovigilance, avec une attention particulière apportée aux bases de données disponibles. Malgré les très lourds constats de cette première étape, elle espère pouvoir contribuer à la mise en œuvre d'un système entièrement tourné vers les intérêts du patient et de la santé publique.

Dr Anne-Carole BENSADON

Etienne MARIE

Dr Aquilino MORELLE