PROCÈS MEDIATOR

Désastre du Mediator° : beaucoup de temps perdu et de vies gâchées

RÉSUMÉ

- **En septembre 2019 s'est ouvert en France le procès au pénal de la firme Servier, de l'Agence française du médicament et de certains de leurs membres, mis en cause notamment pour le retrait du marché trop tardif de Mediator° (*benfluorex*), aux effets indésirables particulièrement graves.**

- **Des textes publiés par *Prescrire* au fil des années permettent de comprendre les enjeux du procès.**

- **Dès 1986, *Prescrire* remet en cause l'efficacité du *benfluorex* dans le diabète.**

- **La nature anorexigène du *benfluorex* est mentionnée par *Prescrire* dès 1990, et des données montrent en 1999 une utilisation à visée amaigrissante en dehors de l'indication officielle dans le diabète.**

- ***Prescrire* a critiqué le maintien sur le marché de Mediator° dès 1997. À la fin des années 1990, les preuves que le *benfluorex* a les mêmes effets indésirables graves que les autres anorexigènes amphétaminiques s'accumulent : hypertension artérielle pulmonaire et valvulopathies.**

- **À partir de 2003, *Prescrire* met en exergue les cas de valvulopathie sous *benfluorex* et souligne l'inertie obstinée de l'Agence française du médicament face aux dangers pour les patients.**

- **L'Agence française du médicament finit par suspendre la commercialisation de Mediator° et de ses copies fin 2009, après la publication d'études montrant l'ampleur du désastre.**

- **6 743 cas de valvulopathie et 1 273 cas d'hypertension artérielle pulmonaire imputés au *benfluorex* ont finalement été notifiés en France (chiffres de 2015). Au moins 1 300 personnes en seraient mortes (chiffre de 2009).**

***Rev Prescrire* 2019 ; 39 (432) : 782-784**

Fin septembre 2019, en France, le procès Mediator° au pénal s'est ouvert pour une durée estimée à 6 mois (1). Septembre 2019, c'est-à-dire 9 ans après que l'ampleur du désastre a été révélée grâce au livre d'Irène Frachon "Mediator°, combien de morts ?", publié en 2010 (2). C'est-à-dire aussi 10 ans après le retrait du marché de ce médicament (3).

Prescrire s'est interrogé sur l'efficacité réelle de ce médicament dès 1986 (4). La Rédaction a alerté sur la nature anorexigène du *benfluorex*, avec des risques de plus en plus prévisibles d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathie cardiaque, dès la fin des années 1990 (**a**)(5à7).

Les abonnés les plus anciens à *Prescrire* ont suivi dans la revue la triste histoire du Mediator°, au fil des années. Voici, pour retracer cette histoire et comprendre les enjeux du procès qui s'ouvre, un résumé des principaux textes publiés par *Prescrire* sur le *benfluorex*, et Mediator° en particulier, avant son retrait du marché.

1986-1997 : un médicament qui sert à quoi exactement ? Un des mystères de Mediator° tient à ses multiples indications et à son succès commercial, sur des bases d'évaluation fragiles. Ainsi en 1986, *Prescrire* estime que l'évaluation de ce médicament comme "antidiabétique" n'est pas probante (4). Et en 1997, la Rédaction écrit que « *après 20 ans de commercialisation (…), on ne sait toujours pas à quoi sert ce médicament administré aux diabétiques* », et demande l'arrêt de son remboursement et son retrait du marché dans le diabète et les hypertriglycéridémies (5,6).

Le succès de ce médicament (par exemple 6 millions de boîtes remboursées en 2006) avait sans doute davantage de liens avec la publicité qu'avec la médecine basée sur les preuves (8,9).

1990-1999 : un anorexigène utilisé pour maigrir. Une partie du procès portera sur la dissimulation par la firme Servier des propriétés anorexigènes du *benfluorex* (10).

***a-** Le benfluorex expose aussi à des effets indésirables neuropsychiques. Mais nous consacrons ce texte aux hypertensions artérielles pulmonaires et valvulopathies, qui ont été à l'origine de la mort de nombreux patients et du retrait du marché de Mediator°.*

Téléchargé sur prescrire.org le 17/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

La nature anorexigène du *benfluorex* est rapportée dans *Prescrire* dès 1990 (11). La Rédaction s'étonne en 1997 que le *benfluorex* ne soit pas rangé officiellement en France parmi les anorexigènes, alors que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le classait comme tel, et alors que le *benfluorex* était interdit dans les préparations magistrales en France depuis 1995, comme d'autres anorexigènes (5).

Mediator° utilisé comme coupe-faim ? Dans un travail de l'ex-Urcam (Union régionale des caisses d'assurance maladie) Bourgogne, cité en 1999 dans *Prescrire*, 35 % des prescriptions sont hors indication officielle, dont au moins 15 % accompagnent un traitement à visée amaigrissante (12).

1970-2003 : effets indésirables prévisibles. L'hypertension artérielle pulmonaire liée aux anorexigènes amphétaminiques est connue depuis les années 1970 (7). Leur mise en cause dans des valvulopathies entraîne le retrait du marché en 1997 de la *fenfluramine* (Pondéral°) et de la *dexfenfluramine* (Isoméride°), de la même firme Servier (7,13à15). *Prescrire* demande l'arrêt de commercialisation de tous les anorexigènes en 1997 (7).

En 1998, *Prescrire* suggère que l'absence de notification en France de valvulopathie sous anorexigène est due, ne serait-ce qu'en partie, à une confusion avec une atteinte rhumatismale (14).

Un premier cas de valvulopathie imputé à Mediator°, en Espagne, est cité par *Prescrire* en 2003. Les lésions valvulaires sont du même type que celles liées à la *fenfluramine* et à la *dexfenfluramine*, auxquelles le *benfluorex* est apparenté chimiquement (16). Le *benfluorex* est retiré du marché espagnol en 2003, à la demande de la firme (8,17).

1999-2009 : refus d'agir des autorités en France. Le procès Mediator° va concerner aussi l'Agence française du médicament (Afssaps à l'époque) et certains de ses responsables (1). Appels répétés de *Prescrire* à retirer Mediator° du marché français, retrait du marché espagnol, rien n'y fait : les autorités du médicament françaises tergiversent et demandent sans cesse de nouvelles études (18).

En 1999, un cas de valvulopathie imputé au *benfluorex* est notifié à Marseille, mais les anomalies de fonctionnement à l'Agence française du médicament la conduisent à enterrer puis à oublier ce cas, dans un contexte de pressions de la firme (10). En 2005, le directeur de l'Agence écrit à *Prescrire* sans mentionner ce cas de 1999, semblant n'avoir connaissance de notifications qu'à partir de 2004. Il affirme que le risque d'hypertension artérielle pulmonaire est très faible avec Mediator° : « *de l'ordre de 1 cas pour 55 millions de boîtes vendues* » (18).

En 2006, *Prescrire* regrette qu'une décision de l'Agence française concernant Mediator° ait été prise en présence et avec l'intervention de deux membres de l'Agence ayant des liens d'intérêt avec Servier, dont le vice-président de la commission de pharmacovigilance (19). Ces conflits d'intérêts, dont la notion et la réalité ont émergé fortement au décours du désastre du Mediator°, auront une place importante dans le procès.

En 2006 toujours, une nouvelle étude est lancée par l'Agence française du médicament, après notification de 17 cas d'hypertension artérielle pulmonaire. Mais toujours pas de cas notifié de valvulopathie. *Prescrire* regrette que « *pendant que les études se mettent en place, les ventes continuent, et les patients restent exposés à des effets indésirables injustifiés* » (20).

Une étude publiée en 2006 montre que les symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire peuvent apparaître des années après la prise d'un anorexigène (21).

En 2007, l'Agence française du médicament se limite à restreindre les indications de Mediator°, à la suite d'un nouvel examen des données (8).

2006-2019 : des valvulopathies bien réelles. Après le cas de valvulopathie de Marseille en 1999, "oublié", un cas de valvulopathie sous Mediator° observé à Toulouse est publié en 2006. La Commission nationale de pharmacovigilance émet des réserves sur la balance bénéfices-risques du Mediator° en 2007 (22).

Puis les cas d'hypertension artérielle pulmonaire se multiplient (20,22). Un nouveau cas de valvulopathie est publié en 2009, mais sans qu'en France le résumé des caractéristiques (RCP) ne soit modifié pour mentionner les risques d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathie (23). Un bilan réalisé par le Centre de pharmacovigilance de Besançon recense une trentaine de valvulopathies notifiées entre 1998 et 2009 (24).

Dans ce contexte, des copies de Mediator° sont pourtant autorisées en 2008 (25).

Ce n'est qu'en novembre 2009 que l'Agence française du médicament suspend l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de Mediator° et de ses copies et procède à leur retrait du marché. Un retrait précipité notamment par la conclusion d'une étude brestoise, conduite par Irène Frachon, qui montre un lien entre le *benfluorex* et des valvulopathies (2,10,26). Fin octobre, une étude de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), conçue et réalisée par l'équipe d'Alain Weill, avait aussi montré un risque de remplacement valvulaire quatre fois plus grand sous Mediator° (**b**)(10,26).

En 2010, une étude de la CNAM a évalué à 500 le nombre de morts par valvulopathie dus au Mediator° en France (27). Deux chercheurs de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) ont estimé ce nombre à plus de 1 300 personnes entre 1976 et 2009 (28). Le bilan 1976-2015 des notifications a recensé 6 743 notifications de valvulopathie et 1 273 notifications d'hypertension artérielle pulmonaire imputées au *benfluorex* en France (29).

b- Irène Frachon est pneumologue au Centre hospitalier de Brest ; Alain Weill est membre de la direction des études et des statistiques de la CNAM (Caisse nationale d'assurance maladie).

Téléchargé sur prescrire.org le 17/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Aveuglement. La connaissance pharmacologique de ce qu'était réellement le *benfluorex*, et l'analyse des résultats cliniques de son évaluation ont permis à *Prescrire* d'appeler très tôt à ne pas l'utiliser en l'absence d'efficacité clinique tangible et du fait de risques prévisibles.

Pendant des années, l'aveuglement de l'Agence française du médicament et de nombreux soignants ont conduit à sous-estimer les risques par l'absence de notifications en nombre. Pendant des années, les valvulopathies cardiaques ont été attribuées à une maladie supposée rhumatismale, sans envisager qu'un médicament inutile était en cause (**c**).

Heureusement qu'en lisant *Prescrire* Irène Frachon a fait le lien entre Mediator° et les atteintes qu'elle observait, et qu'elle a fait preuve de ténacité face aux influences à l'œuvre pour la discréditer (1,2). Et que de fil en aiguille l'ampleur du désastre et du scandale a été révélée.

©Prescrire

c- L'attribution des atteintes valvulaires par les cardiologues au rhumatisme articulaire aigu est en elle-même très étonnante : cette maladie a été pratiquement éradiquée des pays industrialisés depuis les années 1980 (réf. 30). Nous reviendrons sur ce point dans un autre texte.

Visages du Mediator

Un livre édité par Prescrire

Des portraits à la fois sensibles et bouleversants

Marc Dantan, photographe, a réalisé des portraits d'une cinquantaine de victimes du Mediator° espérant que « ***mettre des visages dans la lumière permettrait peut-être de prendre conscience de leur souffrance*** ». Sur 208 pages, environ 180 photographies, une préface d'Irène Frachon, un résumé de l'histoire du Mediator° et une postface de Prescrire.

Publier l'ouvrage *Visages du Mediator*, tout à la fois sensible, fort et juste, s'inscrit dans le droit fil des actions de Prescrire pour informer et sensibiliser, afin d'assurer à tous les patients un accès à des soins de qualité.

Prescrire s'engage à affecter les bénéfices générés par la vente de cet ouvrage au dispositif Abonnés Solidaires.

Pour commander ce livre, rendez-vous sur prescrire.org/visages

Extraits de la veille documentaire Prescrire

1- "Procès Mediator° : un premier calendrier énoncé par la présidente du tribunal" Dépêche APMNews du 18 avril 2019 : 2 pages.

2- Prescrire Rédaction "Mediator° 150 mg. Sous-titre censuré" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (325) : 870.

3- Prescrire Rédaction "Benfluorex : enfin retiré du marché !" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (315) : 13.

4- Prescrire Rédaction "Mediator°, activité ou non ?" *Rev Prescrire* 1986 ; **6** (58) : 42.

5- Prescrire Rédaction "Benfluorex antidiabétique ?" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (173) : 326-328.

6- Prescrire Rédaction "Benfluorex pour quoi faire ?" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (179) : 807-809.

7- Prescrire Rédaction "Valvulopathies cardiaques graves sous anorexigènes" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (178) : 750-751.

8- Prescrire Rédaction "Benfluorex et retrait d'indication : une demi-mesure lamentable" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 19.

9- Prescrire Rédaction "Publicité : trois nouvelles interdictions" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (237) : 185.

10- Bensadon AC et coll. "Enquête sur le Mediator° - Rapport définitif" IGAS 2011 : 261 pages.

11- Prescrire Rédaction "Le suffixe du mois - orex" *Rev Prescrire* 1990 ; **10** (100) : 402.

12- Prescrire Rédaction "Mediator° à la loupe" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (191) : 66-67.

13- Prescrire Rédaction "Anorexigènes (suite)" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (182) : 196.

14- Prescrire Rédaction "Anorexigènes : gérer le risque de valvulopathie et d'endocardite (suite)" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (183) : 280-281.

15- Prescrire Rédaction "Valvulopathies dues aux anorexigènes (suite)" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (193) : 204-205.

16- Prescrire Rédaction "Les amphétaminiques "cachés" : du sevrage tabagique au diabète" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (243) : 677-679.

17- Prescrire Rédaction "Benfluorex interdit en Espagne" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (264) : 589.

18- Prescrire Rédaction "L'Agence française des produits de santé est-elle avant tout au service des patients ou au service des firmes pharmaceutiques ?" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (266) : 793-796.

19- Prescrire Rédaction "Conflit d'intérêts à l'Afssaps : la transparence progresse et dévoile les mauvaises habitudes" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (272) : 382.

20- Prescrire Rédaction "Benfluorex : hypertensions artérielles pulmonaires et troubles neuropsychiatriques" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (273) : 427.

21- Prescrire Rédaction "Anorexigènes et hypertensions pulmonaires : un risque prolongé" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (273) : 429.

22- Prescrire Rédaction "Benfluorex : données défavorables en France, mais toujours pas de retrait" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (300) : 748.

23- Prescrire Rédaction "Benfluorex : hypertensions artérielles pulmonaires et valvulopathies, encore" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (307) : 349.

24- Prescrire Rédaction "Benfluorex : de plus en plus de valvulopathies notifiées" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (314) : 912.

25- Prescrire Rédaction "Benfluorex : un amphétaminique à bannir" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (314) : 901.

26- Prescrire Rédaction "Benfluorex : valvulopathies, encore" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (316) : 114.

27- Prescrire Rédaction "Benfluorex : combien de morts ?" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (327) : 21.

28- Fournier A et Zureik M "Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France" *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 ; **21** (4) : 343-351.

29- Prescrire Rédaction "Benfluorex : un bilan 1976-2015" *Rev Prescrire* 2016 ; **36** (396) : 755.

30- Mirabel M et coll. "Rhumatisme articulaire aigu - Perspectives" *Med Sci* 2012 ; **28** (6-7) : 633–638.

Téléchargé sur prescrire.org le 17/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement