



## Retrait du *benfluorex* (Mediator°) : le praticien, la pharmacovigilance et les autorités de santé

### Résumé

- L'enquête *benfluorex*, publiée sous le titre « Mediator° 150 mg, combien de morts ? », est l'édifiant récit du combat d'un praticien pour protéger les patients d'un médicament à mauvaise balance bénéfices-risques.
- Le gâchis humain lié au *benfluorex* (Mediator°), un médicament dont l'efficacité n'était pas démontrée mais aux effets indésirables dramatiques, illustre de nombreux dysfonctionnements du système de santé français.
- Grâce au débat public qu'elle suscite, l'affaire Mediator° est une opportunité de sursaut pour les autorités sanitaires en France et en Europe (gouvernance, conflits d'intérêts, renforcement de la pharmacovigilance), et de repenser le rapport de force entre chacun des acteurs du système de santé. Elle est aussi l'opportunité de rappeler la responsabilité des soignants comme garants de la qualité des soins grâce à leur engagement au quotidien aux côtés des patients.

Le 30 novembre 2009, sur décision de l'Agence française des produits de santé (Afsaps), le *benfluorex* (Mediator° ou autre), est retiré du marché français, après 33 ans de mauvais et déloyaux services.

Quelques mois plus tard est prononcé le retrait européen de ce médicament, indiqué en traitement adjuvant du diabète et en réalité largement utilisé comme amaigrissant, reconnu « *nocif dans des conditions normales d'utilisation* » et responsable d'hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) et/ou de sévères valvulopathies cardiaques. Le bilan humain, forcément incertain, serait de plusieurs centaines de patients décédés et de di-

zaines (centaines ?) de milliers de victimes d'atteintes cardiopulmonaires de gravité variable.

Comment un tel désastre sanitaire a-t-il été possible ? Quels enseignements peut-on en tirer afin d'éviter la répétition d'autres affaires Mediator° ?

Cette intervention est le témoignage, à la première personne, du combat d'un praticien de terrain afin de protéger les patients d'un médicament à mauvaise balance bénéfices-risques.

### La prise de conscience d'un praticien de terrain, et l'impérieuse nécessité d'alerter

La substance *benfluorex* appartient à la famille des fenfluramines, dérivée des amphétamines aux propriétés anorexigènes.

En 1990, alors jeune interne, j'ai assisté à la révélation par l'équipe de pneumologie de l'hôpital Antoine Béclère de la toxicité cardiopulmonaire d'un produit proche, la *dexfenfluramine*, commercialisée elle aussi par le laboratoire Servier. J'ai gardé en mémoire la souffrance des malades et la résistance opposée par la firme ainsi que celle, plus passive, des autorités de santé, au retrait devenu nécessaire de ce produit du marché, finalement obtenu en 1997. Entre 1997 et 1999 c'est l'ensemble des amphétaminiques qui est interdit à la vente, sauf le *benfluorex*, considéré comme un adjuvant au régime chez des patients diabétiques et antilipémiant, et non comme sa dénomination suffit à l'indiquer : un anorexigène.

Dix ans plus tard, en 2007, mise en garde par mes collègues de l'hôpital Antoine Béclère et régulièrement alertée par la revue *Prescrire*, je remarque qu'une patiente prise en charge pour une hypertension artérielle pulmonaire est traitée depuis plusieurs an-

nées par du *benfluorex*. Craignant une toxicité similaire à celle connue sous *dexfenfluramine*, je deviens plus vigilante, repère deux nouvelles observations et décide de les publier à titre d'alerte, associées aux notifications des collègues de Béclère. Cinq cas au total, auxquels s'ajoutera une valvulopathie compatible avec une origine médicalement signalée par un cardiologue de Brest avec lequel je collabore étroitement. Toutes ces observations sont notifiées au centre régional de pharmacovigilance du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Brest et transmises à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps). Sans réponse ni de la part de la firme, ni de celle des autorités de santé.

Je suis inquiète après avoir compris, et ce malgré des informations erronées transmises par la firme, que le *benfluorex* aboutit à la formation, en concentration significative, d'un métabolite qui a été formellement identifié comme étant à l'origine d'atteintes cardiopulmonaires, la *norfenfluramine*. Je tente de recenser, via l'interrogation de la base de données de l'hôpital (programme de médicalisation des systèmes d'information, PMSI), d'autres cas de valvulopathies associées à une exposition au *benfluorex* et en enregistre une quinzaine, signalés à l'Afsaps début 2009.

### La trop lente réaction des autorités sanitaires

Réunie le 7 juillet 2009, la Commission nationale de pharmacovigilance examine ces données (arguments pharmacologiques et descriptions cliniques) et demande des études pharmaco-épidémiologiques afin d'avoir plus d'éléments avant de se prononcer. Elle ne prend pas de mesure suspensatoire à l'égard du *benfluorex*. Une suspension d'autorisation de mise sur le marché (AMM) aurait pourtant per-

mis de faire bénéficier le doute aux patients en cessant de les exposer aux effets indésirables du *benfluorex*.

Avec des collègues (cardiologues et médecins du centre d'investigation clinique de Brest), nous réalisons alors en quelques semaines une étude cas-témoin démontrant un lien statistique fort entre survenue d'une insuffisance mitrale inexplicquée et exposition à la substance *benfluorex*. La relation de causalité est renforcée par les résultats de deux nouvelles études, l'une prospective et randomisée réalisée par la firme, et l'autre une étude de cohorte (suivi de patients diabétiques exposés et non exposés au *benfluorex*) portant sur plus de 1 million de patients et réalisée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie.

La décision du retrait du marché français sera décidée (enfin !) quelques semaines plus tard, en novembre 2009.

L'information donnée par l'Afssaps aux prescripteurs et surtout aux consommateurs de *benfluorex* me semble insuffisante et me convainc de publier à l'adresse du "grand public" un témoignage relatant l'enquête. L'objectif de ce témoignage intitulé « Mediator° 150 mg, combien de morts ? » est de permettre aux victimes de cette toxicité médicamenteuse de se reconnaître et de pouvoir prétendre, le cas échéant, à une reconnaissance et à une éventuelle indemnisation du préjudice subi.

### **L'affaire Mediator° : reflet des dysfonctionnements du système, mais aussi opportunité de sursaut**

La publication de l'enquête « Mediator° 150 mg, combien de morts ? » et la révélation des graves conséquences de santé publique du *benfluorex*, un médicament dont l'efficacité n'était pas démontrée mais aux effets indésirables dramatiques, ont ouvert le débat public d'ampleur nationale que nous connaissons aujourd'hui. Médecin clinicien (pneumologue) "de terrain", pas "mieux" qu'un autre, je voudrais partager les réflexions que ce gâchis humain m'inspire.

**Autorités sanitaires : loin d'être à l'écoute.** Alors que grandissaient mes inquiétudes face à une toxicité rapidement apparue évidente (raisonnement pharmacologique, spécificité des tableaux de valvulopathie), j'ai été

frappée, par l'attitude que m'ont opposée l'autorité sanitaire responsable de la surveillance des médicaments (l'Afssaps) et la firme, attitude confinante au déni du problème. Les premières déclarations de pharmacovigilance de 2007 sont restées sans suite, de même que nos communications scientifiques à l'occasion d'un congrès fin 2008, qui avaient donné lieu à une dépêche de l'Agence presse médicale (APM) et à une publication début 2009. Avec mes collègues (Yannick Jobic, Yves Etienne, Grégoire Le Gal et Christophe Leroyer), nous avons peiné à être reçus par l'Afssaps. Il a fallu déployer une grande énergie pour être seulement "entendus", puis il nous a fallu apporter la charge de la preuve de la toxicité du *benfluorex*, pourtant prévisible par analogie avec la *dexfenfluramine*, et ce alors même que le *benfluorex* ne présentait pas d'intérêt thérapeutique ! Pour apporter la preuve de la toxicité du *benfluorex*, il nous a fallu mettre en œuvre, durant plusieurs mois, une étude complémentaire. En attendant les résultats de l'étude, la prise de la décision qui s'imposait pourtant déjà, le retrait du marché du *benfluorex*, a été retardée. Le bénéfice du doute bénéficiait clairement à la firme, dont l'Afssaps redoutait les recours judiciaires en cas de décision défavorable à son produit. Il faut également signaler la présence d'experts fortement liés à la firme commercialisant le *benfluorex* dans différentes Commissions influentes de l'Afssaps. Des doutes sur notre bonne foi de même que sur notre probité scientifique ont été émis par certains experts de l'Afssaps.

Je comprends mieux aujourd'hui pourquoi nombre d'alertes sont restées sans suite pendant plus de 10 ans. Simplement parce que la côte à gravir pour être entendu par les autorités de santé est redoutable, et que rien ne protège les praticiens inquiets, d'éventuelles représailles ou pressions exercées par la firme dont le produit est mis en cause. Je trouvais la revue *Prescrire* parfois sévère avec les autorités de santé, je suis au regret de constater qu'elle serait plutôt en deçà de la réalité à laquelle je me suis heurtée...

**Engagement au quotidien des soignants aux côtés des patients pour assurer la qualité des soins : à estimer à sa juste valeur.** Je souhaite aussi que cette histoire rassure mes collègues cliniciens, généralistes, spécialistes et pharmaciens, qu'ils soient

libéraux ou praticiens hospitaliers. Nous, les soignants, sommes les témoins privilégiés de la santé de nos concitoyens, au quotidien. Nos observations, nos doutes cliniques ont une valeur inestimable. Nous devons savoir nous appuyer sur eux, avec naturellement le recul critique et l'analyse indispensables à la qualité de notre travail. Ce ne sont ni les essais internationaux randomisés contrôlés à grande échelle (par ailleurs nécessaires pour tenter de progresser dans la recherche de médicaments répondant aux réels besoins des patients), ni les grandes études pharmaco-épidémiologiques, que semblent appeler de leurs vœux les responsables de santé publique actuellement mis en cause, qui sont les garants d'une prise en charge de qualité de nos patients. C'est notre engagement au quotidien aux côtés des patients, guidé par la confiance en nos observations, elle-même confortée par des informations fiables, notamment de pharmacologie clinique et provenant de sources non inféodées à l'industrie pharmaceutique, qui assurent des soins de qualité. Avec, bien sûr, la nécessité de partager ces expériences et de transmettre nos inquiétudes et nos questions aux organismes de surveillance.

**De l'utilité d'une information fiable et indépendante.** Des patients ont été mis à l'abri de la toxicité du *benfluorex* grâce aux mises en garde répétées de la revue *Prescrire*, revue indépendante et à ce titre garde-fou indispensable face aux informations tronquées que l'industrie pharmaceutique délivre aux soignants. Puissent les analyses et propositions des acteurs de santé engagés dans la diffusion d'une (in)formation fiable et indépendante être davantage entendues à l'avenir par nos responsables de santé.

**Irène Frachon**

#### **Déclaration de liens d'intérêts\* :**

Irène Frachon : « Je déclare travailler en tant que :  
- médecin investigateur d'essais cliniques (dans le domaine de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)). Essais thérapeutiques avec les firmes United Therapeutics, GSK, Lilly et Bayer.  
- collaboratrice ponctuelle et non rémunérée sauf pour la prise en charge de certains déplacements à des congrès médicaux avec les firmes Actelion, GSK et Pfizer (conférencière, rédaction de documents d'information aux patients, participation à des journées d'échanges avec le réseau français HTAP). »

\*- Décret du 25 mars 2007 ; Art. R. 4113-110 du Code de la santé publique.

## Mediator° 150 mg. Sous-titre censuré

de Irène Frachon  
Éditions : Dialogues

Cet ouvrage rapporte l'histoire d'un médicament dangereux, et témoin de la lutte d'un médecin pour la santé des patients (1).

**Observation clinique et attention pharmacovigilante.** L'auteure, pneumologue, a déjà été sensibilisée, lors de son internat en 1990, aux cas d'hypertension artérielle pulmonaire chez des jeunes adultes, symptôme peu fréquent, liés à la prise de dexfenfluramine (ex-Isoméride°), médicament retiré de ce fait du marché en 1999.

Des années plus tard, au Centre hospitalier universitaire (CHU) de Brest où elle exerce, cette pneumologue s'est étonnée de la coïncidence entre la prise de *benfluorex*, commercialisé depuis 1976 sous le nom de Mediator°, et la survenue de cas d'hypertension artérielle pulmonaire, de valvulopathies cardiaques graves et de remplacements prothétiques valvulaires. Avec en mémoire les mises en garde lues dans *Prescrire*, rappelant régulièrement que le *benfluorex* est un dérivé de la *fenfluramine*, et qu'il s'agit d'un anorexigène amphétaminique. C'est un échange avec *Prescrire* qui lui a fourni plus d'informations sur la nature chimique exacte du médicament, les informations sur le sujet étant rares voire inexistantes ailleurs.

**Analyse d'effets indésirables et études cas-témoins.** Ce médecin est pugnace, et surtout elle ne veut plus voir des patientes, parfois jeunes, opérées des valves cardiaques, et mourir de la prise de *benfluorex*, comme elle le comprend progressivement. Commercialisé depuis plus de trente ans comme « *adjuvant au traitement du diabète* », Mediator° est sans efficacité prouvée dans cette indication, mais largement prescrit, y compris hors autorisation de mise sur le marché, pour tenter de faire perdre du poids.

Après avoir recensé et analysé toutes les observations de valvulopathies du CHU de Brest, elle a réalisé une étude cas-témoins, et a alerté l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

(2). Ni la firme commercialisant Mediator°, ni l'Afssaps, pourtant censée protéger les patients et leur santé, ne se sont empressées pour prendre en compte les effets indésirables graves observés chez des patients sous *benfluorex*. Les séances de la Commission de pharmacovigilance ou autres comités techniques de l'Afssaps, décrites dans l'ouvrage, ne sont pas à l'honneur de l'Agence : aucune présentation des participants, encore moins des éventuels conflits d'intérêts. On ne sait pas qui est qui, personnel de la firme ou non. Et le soignant qui vient exposer ses découvertes troublantes n'est pas franchement bien traité. L'auteure écrit qu'« (...) avec l'Afssaps, on "négocie" plus qu'on ne discute ».

**Un grand service rendu aux patients.** David contre Goliath peut-être, rapport de forces inégal sans doute (a), mais au final, c'est le soignant soucieux de comprendre et de protéger les patients qui a gagné, en contribuant au retrait d'un médicament trop dangereux (3).

Cet ouvrage montre bien l'intérêt de l'observation et de la curiosité clinique pour déceler des effets indésirables rares : une incitation à la pharmacovigilance pour chaque soignant, à l'échelle de sa propre clientèle (b).

Un ouvrage qui reflète, avec simplicité, le monde du médicament dans tous ses prolongements et dysfonctionnements. Il est à conseiller à tous, donc aussi aux patients, qui doivent une fière chandelle à de tels soignants.

©Prescrire



.....  
a- Selon le site internet des éditions-dialogues.fr : « Le laboratoire Servier a attiré en justice les éditions dialogues, éditeur du livre, et demandé que soit retirée de la couverture cette mention : "Combien de morts ?" [NDLR : sous-titre initial de l'ouvrage], au motif qu'elle risquerait de lui causer un préjudice grave. (...) le juge a fait droit à cette demande. Il écrit notamment : "la défenderesse (les éditions dialogues) en effet minimise l'impact de l'intitulé de son ouvrage en soulevant le fait que la diffusion du produit est aujourd'hui suspendue, et que le dommage serait en conséquence peu important. Or cet argument peut être retourné. S'il advenait finalement qu'après analyse la suspension soit levée, et la diffusion des produits à base de *benfluorex* rétablie, le dénigrement provoqué par la mention litigieuse se révélerait alors grandement source de discrédit tant pour le produit que pour le fabricant du produit." » (réf. 5).

b- Les essais cliniques sont peu adaptés à l'étude des effets indésirables, et ne suffisent pas à mettre en évidence des effets indésirables rares, potentiellement graves (réf. 6).

.....  
**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**

- 1- Frachon I "Mediator 150 mg : sous-titre censuré" éditions-dialogues.fr, Brest 2010 : 148 pages, 15,90 €.
- 2- Prescrire Rédaction "Benfluorex : de plus en plus de valvulopathies notifiées" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (314) : 912.
- 3- Prescrire Rédaction "Benfluorex : AMM retirées en Europe, enfin !" *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (323) : 663.
- 4- Laporte JR "Pour une pharmacovigilance plus ambitieuse" *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (319) : 391-393.
- 5- Kermarec C "Irène Frachon : Mediator 150 mg". Site internet éditions-dialogues.fr consulté le 8 juillet 2010.
- 6- Prescrire Rédaction "Évaluer les risques d'un traitement : prendre en compte les données cliniques, la pharmacologie, et les particularités des patients" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (312) : 778-780.