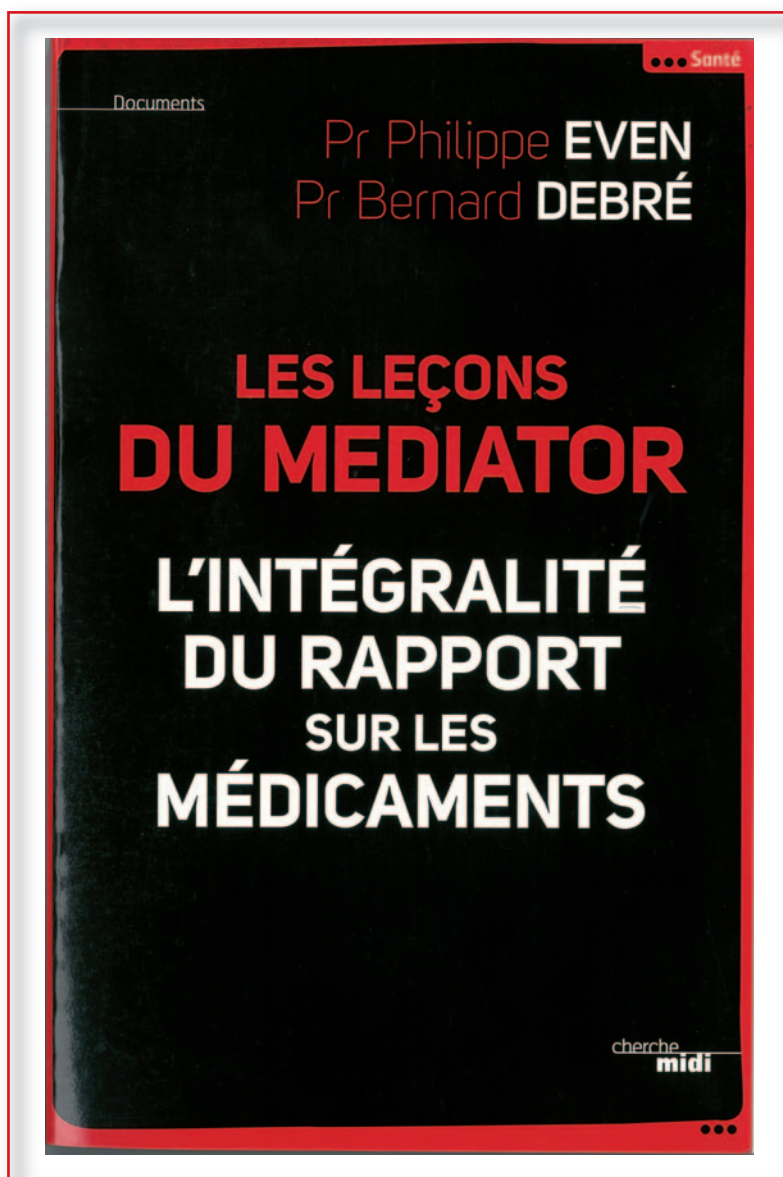


LES LEÇONS DU MÉDIATOR



Rapport officiel demandé par le Président Nicolas SARKOZY

LES LEÇONS DU MÉDIATOR

Les extraits suivants sont intégralement tirés
du livre des professeurs Philippe EVEN
et Bernard DEBRÉ

*Aux premiers lanceurs d'alerte, le Dr G. Chiche (1998),
Prescrire (2004), D. Dupagne (2004), F. Haramburu (2006), J-L. Montastruc (2006),*

*Au Dr Irène Frachon, qui sauva l'honneur de la médecine
et parvint, en deux ans d'effort, d'angoisse, de blessures
et de rebuffades méprisantes, à faire interdire
cette molécule, que les agences du médicament
Françaises avaient tolérée trente-cinq ans. Sans elle,
300 000 français prendraient encore chaque matin leur Médiator,*

*Aux trois rapporteurs de l'IGAS qui démontrèrent
de façon incontournable, incisive et inhabituelle,
les responsabilités de Servier et de l'AFSSAPS.*

La santé est la première priorité et le premier droit des Français avant même l'emploi et le logement...

Cette évaluation essentielle (les auteurs font référence à l'évaluation comparative des médicaments) est laissée aux mains de milliers de soi-disant experts souvent sans expérience ni expertise, donnant des avis collectifs, et donc irresponsables. Parmi eux, 50 % seulement sont indépendants de l'industrie pharmaceutique, tandis que tous les autres lui sont si étroitement liés que, juge et partie, elle évalue et impose trop souvent elle-même la valeur de ses propres molécules et leur place dans l'arsenal thérapeutique.

Le drame du Médiator, nous l'attendions, nous l'avions exactement prédit. Nous avons écrit, coécrit, préfacé ou traduit de l'américain plus d'une demi-douzaine d'ouvrages, traitant du système de santé et du médicament, qui l'annonçaient. En pure perte, sans autre écho qu'un peu de bruit, sans autre résultat que n'être pas crus.

500 à 2 000 morts, certainement beaucoup plus qu'à Fukushima, autant que le Vioxx, passé à la trappe sans frais en 2005, le sang contaminé en 1985, dont les procès ne sont pas terminés, dix fois l'hormone de croissance en 1990. Et voici la presse réveillée, le pays

informé, les politiques soudainement conscients de ce que d'autres Médiateur se profilent et sincèrement décidés à agir, malgré les résistances arc-boutées de leurs administrations, bien décidées à se pérenniser à l'identique. Il aura fallu pour cela ces centaines de morts et des milliers de malades.

Mais le Médiateur n'est que la partie émergée d'un iceberg. L'excellent rapport de l'IGAS, qui se lit comme une enquête policière et condamne autant l'AFSSAPS que Servier, a éclairé et disséqué, tel le faisceau d'un implacable projecteur laser balayant la nuit, tout un monde abracadabrantique s'agitant dans le noir, où les incompétences surpassent encore la corruption, aux dépens des malades, des finances publiques et des véritables innovations thérapeutiques. En témoignent entre autres :

- des dizaines de molécules dangereuses encore en vente ;
- 130 000 hospitalisations/an pour accidents thérapeutiques, avec 18 000 décès et un nombre égal d'accidents de médicaments dans l'hôpital (enquête américaine Medicare, 2011) ;
- la France, toujours le dernier pays du monde à retirer les médicaments dangereux ou ne le faisant que contrainte, quand les États-Unis ou l'Europe le décident (sels de bismuth, Distilbène, Cérivastatine, Vioxx, Acomplia, Agréal, Médiateur, Avandia, Fonzilane) ;
- une liste aberrante et pathétique de 77 médicaments sous « surveillance renforcée », lancée par l'AFSSAPS pour tenter de démontrer son activité, mais qui l'accable, car elle mélange, dans la plus grande confusion, beaucoup de médicaments qui ne le justifient pas et inquiètent tous les patients, d'autres absolument nécessaires, d'autres encore qui auraient dû être retirés depuis longtemps ou n'auraient surtout jamais dû être autorisés (...)
- des conflits d'intérêts multiples, massifs et inacceptables, au sein même des agences de santé, HAS et AFSSAPS et plus encore parmi leurs experts extérieurs où l'on découvre trop d'universitaires avec 5, 10, 100 et même 150 contrats avec l'industrie et parlant et publiant pour elle ;
- des médecins généralistes mal formés à la thérapeutique durant leurs études, et malgré tous leurs efforts, sans formation médicale continue indépendante et à qui on ne fournit trop souvent qu'une presse (...)
- 40 % des médicaments inefficaces, au moins 1000, ou très peu efficaces et pas toujours sans risques, source de 3 à 4 milliards de dépenses inutiles ;
- des prescriptions hors indications, dix fois supérieures à ce qu'elles devraient être, conduisant à majorer les dépenses de santé d'encre 1,5 milliards d'euros supplémentaires (statines, Innexium, antidépresseurs, anxiolytiques, antibiotiques ou encore Plavix, médicament le plus vendu en France, pour 600 M€/an, à un prix 30 fois plus élevé que l'aspirine, qui est exactement aussi efficace (...)) ;
- invention de fausses maladies (« syndrome métabolique », dysphorie menstruelle, agoraphobie sociale, fatigue chronique, troubles musculo-squelettiques, fibromyalgie, jambes lourdes ou sans repos, etc, des dizaines, dont pas une ne figure dans les traités de

médecine) ; extension à l'infini des indications autorisées avec remboursement, conduisant à des prescriptions dites « off label », multipliant le marché par 10 (...);

- multiplication des traitements préventifs à long terme, pour des maladies, que 98 fois sur 100 les patients n'auront pas, mais assurant des ventes sur 20 ou 30 ans à presque tous les plus de 50 ans. Encore 4 ou 5 milliards gaspillés (et on arrive à un total de 10, assurant 30 milliards de CA à l'industrie française et implantée en France... plus 20 à l'exportation).
- des prix scandaleusement élevés accordés à des médicaments qui ne les valent pas, jusqu'à 2 à 10 fois supérieurs à ceux de molécules équivalentes (Coversyl, Celebrex et Multaq par exemple) ;
- 30 milliards de dépenses de médicaments, 500 €/an/Français, 1^{er} rang mondial, contribuant au déficit des caisses d'assurance-maladie, qui devait être résorbé en 2005, mais atteint 12 milliards en 2010, l'équivalent de 600 000 SMIC, de 80 % du budget total de la recherche médicale, source d'une dette de 45 milliards, obligeant à prolonger la CADES, qui devra la gérer, jusqu'en 2030 ou plus et non 2017, comme il avait été prévu en 2001 ;
- depuis quarante ans, la quasi-totalité des médicaments utiles inventés à l'étranger et à peu près jamais en France (1 %), avec des efforts financiers de l'État encore très insuffisants pour conduire suffisamment de chercheurs et d'universitaires publics à coopérer avec l'Industrie pharmaceutique, au service d'une nouvelle politique d'innovation thérapeutique, pour les maladies encore sans traitement efficace, cancers, Alzheimer, Parkinson, épilepsie, hépatites, maladies virales, maladies immunes, maladies génétiques, maladies psychiatriques, maladies des pays en développement, etc.

Voilà ce qu'a d'un coup révélé le Médiator

- on autorise beaucoup trop facilement une avalanche de « nouveaux » médicaments sur de simples présomptions de probabilité d'efficacité plus grande qu'un verre d'eau et très souvent, même pas égaux, mais inférieurs aux médicaments existants, par exemple, dans le diabète (glitazones, gliptines), l'asthme (antileucotriènes) et beaucoup de cancers (Avastin), et cela sans dossier d'analyse toxicologique préclinique et clinique.
- on n'interdit à la vente que très peu de médicaments toxiques, et cela pour des raisons économiques, privilégiant l'industrie plutôt que les malades, et pour des raisons juridiques, les tribunaux et le Conseil d'État tranchant en faveur des industriels et contre l'AFSSAPS, si elle n'apporte pas des preuves absolues de toxicité. **Les médicaments sont autorisés sur une simple probabilité d'efficacité, mais il faut une certitude pour les retirer.** Voilà pourquoi nous avons 12 000 présentations de médicaments, quand 1 000 suffiraient.

Il est temps d'en finir avec ce laxisme, mais aussi d'établir des relations confiantes, transparentes et constructives avec l'industrie, seule capable d'assurer le progrès thérapeutique, en lui permettant, c'est la règle incontournable du jeu, de mener une politique de recherche véritablement innovante, mais toujours à long terme et risquée,

sans fragiliser son équilibre financier, donc en finançant fortement la recherche publique qui coopère avec l'industrie. Démarche nouvelle en France mais ancienne et puissante aux États-Unis, en Angleterre et en Suisse, et qui a permis à ces pays de découvrir la totalité des médicaments efficaces. Il faut doter la France d'une véritable industrie pharmaceutique qu'elle n'a pas. Il n'y a pas d'autre voie.

- il faut payer à leur prix les véritables découvertes et ne plus rembourser les autres (...).

Ce rapport, qui sera aussi la base d'une proposition de loi, est fondé sur une expérience pluridécennale de ces questions et exposé sans langue de bois. Un chat y est un chat et un expert acheté, même pour un plat de lentilles et a fortiori une coupe de béluga, est un expert corrompu. Une industrie qui réalise 20 % de bénéfices annuels et un patron comme Servier, qui accumule 6 milliards en cinquante ans, sans avoir commercialisé, et à fortiori inventé, une seule molécule importante, sont l'image d'un capitalisme dévoyé qui n'est pas le nôtre. Les conseillers d'État ne sont autorités que juridiques, inaptés à la direction des agences des médicaments. Nous souhaiterions qu'ils le comprennent et n'acceptent pas des missions hors de leurs compétences.

Ce rapport a été remis le 16 mars 2011 et aussitôt largement diffusé dans la presse et sur Internet, jusqu'à la FDA américaine et l'EMA de Londres, car les problèmes qu'il évoque sont largement aussi ceux des autres pays, même s'ils ont une belle avance sur nous, en termes d'innovation, d'efficacité et de contrôle.

Il est exposé ici dans son intégralité, assorti de quelques-unes des annexes qui n'ont pas encore été publiées. Nous l'éditions parce que nous croyons **qu'il faudra la pression des citoyens** pour aider le ministre à vaincre les résistances d'une machine administrative, qui pense que le Médiateur n'a été qu'un accident d'exception et que, dès lors, **on ne change pas une équipe qui perd**, puisqu'elle n'a perdu qu'à cause d'un laboratoire félon, d'une molécule sournoise et de la malignité du hasard, alors que cette machine, cette usine à gaz, est aujourd'hui construite pour perdre à tous les coups et qu'elle se refuse à le comprendre. Aux lecteurs de jouer leur rôle et d'exiger une loi qui leur assure des médicaments utiles et sûrs. (...)

La pression exercée aujourd'hui sur Servier par l'ONIAM (Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux), qui ferait d'emblée les avances aux victimes, avant de se tourner lui-même vers le laboratoire pour en exiger le remboursement, avec, en cas de refus, menace de demander des pénalités aux tribunaux, est une excellente décision du Ministre de la Santé.

(...) Le laboratoire est certes le principal coupable, mais l'État est coupable de non-assistance à personnes en danger. Il devra aller plus loin, assumer financièrement sa part de responsabilité, sur la base de la solidarité nationale, et demander des comptes, ne serait-ce qu'à titre symbolique, à ceux qui agissaient en son nom au sein de l'AFSSAPS, direction et experts.

(...)

Rapportée aux 1 630 versions commercialisées et non pas aux 1 120 molécules originales, on passe de 880 à **1 200 molécules commercialisées sans intérêt**, un chiffre très supérieur à celui de la fameuse liste à dérembourser de 835 médicaments, établie en 2001 par la Commission de la transparence, à la demande de M. Aubry et dont beaucoup sont encore remboursés, en dépit des efforts de J.-F. Mattéi contrecarrés par les laboratoires Servier, qui obtinrent en 2003 du Conseil d'État le maintien au remboursement des vasodilatateurs artériels (qui le sont encore) et des veinotoniques (qui ne le sont plus).

Des médicaments inutiles en majorité français

De cette analyse de l'efficacité et de la non-efficacité des médicaments se dégage encore la conclusion déprimante que **95 % des grandes molécules originales viennent des firmes étrangères** américaines, anglaises, suisses et, loin derrière, allemandes, de telle sorte que la France, le reste de l'Europe, le Japon, la Chine, l'Amérique du Sud et tous les pays en développement sont en **situation de totale dépendance** à l'égard des trois pays qui ont voulu développer une industrie pharmaceutique, dont ils ont su percevoir l'importance économique et politique avec trente ans d'avance, tandis que les **laboratoires français**, Sanofi-Aventis compris, **ne produisent, pour l'essentiel, que des quasi-copies (les me too) et des molécules sans intérêt** notable pour la santé, de classes IV et V, très rarement III et à peu près jamais I et II.

(...)

12 % de molécules potentiellement dangereuses

En terme de toxicité démontrée ou potentielle et selon nos évaluations, 16 % des molécules n'en ont à peu près aucune qui ait jamais été identifiée, 27 % n'ont que des effets indésirables, jusqu'ici sans gravité, mais **44 % ont des effets gênants** et parfois inquiétants, justifiant de la part des médecins beaucoup d'attention et de prudence, spécialement chez les personnes âgées ou chez les malades de plus en plus nombreux recevant de multiples médicaments aux interactions mal connues, pour les diverses pathologies dont ils souffrent. Enfin, **12 %, soit 140 molécules originales en 200 versions commercialisées, sont à manipuler avec plus d'attention encore**, à cause des accidents sérieux ou graves, et même parfois mortels, qui ont été rapportés.

(...)

L'industrie pharmaceutique

(...)

→ 1945-1985 : les Quarante Glorieuses

Ce fut d'abord, de **1945 à 1985**, l'âge d'or des Quarante Glorieuses, où elle a découvert seule 80 % des grandes familles de médicaments qui ont révolutionné la médecine et la santé, et donné aux médecins une efficacité qu'ils étaient très loin d'avoir auparavant. La médecine est née dans ces années là, où elle est passée de l'âge de la description à l'âge de l'action.

Ces découvertes ont été parfois **rationnelles**, telle l'extraction des hormones des tissus animaux (20 000 bœufs pour la cortisone, 3 millions pour les hormones de l'hypophyse), mais le plus souvent, il s'est agi de pur **hasard** observationnel (anticoagulants, sulfamides, hypoglycémifiants, ciclosporine, lithium) et, d'autres fois, du **screening** systématique à grande échelle des végétaux, des champignons ou des animaux bizarres et exotiques, parfois suggéré par les médecines traditionnelles chinoises ou mexicaines, et dont les antibiotiques sont le meilleur exemple. C'était alors l'époque reine des méthodes chimiques d'extraction, purification et synthèse en phase liquide ou sèche, suivies d'expérimentations sur organes isolés ou sur animaux, relevant de la **physiologie** et de la pharmacologie et peu encore de la biologie cellulaire et moléculaire.

(...)

C'est alors que sont nées la **douzaine de grandes familles de médicaments, qui constituent encore aujourd'hui l'essentiel de l'arsenal thérapeutique**, tant les années ultérieures ont été moins productives : antibiotiques, anti-inflammatoires (cortisone et AINS antiprostaglandines), anticoagulants, antidiabétiques oraux, antihypertenseurs, antiarythmiques cardiaques, anesthésiques modernes, hormones de synthèse (thyroïdienne, surrénale, hypophysaires et sexuelles, ouvrant la voie à la contraception), traitements de l'asthme, L-Dopa dans le Parkinson, immunosuppresseurs ouvrant la voie aux transplantations, chimiothérapies cytotoxiques générales, qui restent la base du traitement des cancers, dont un tiers guérit aujourd'hui grâce à elles, sans oublier les vaccins, qui, suspectés aujourd'hui au-delà du raisonnable, ont permis d'éradiquer, entre autres, la poliomyélite, la variole, la rage, le tétanos, la rougeole, la rubéole, la coqueluche, la diphtérie, la typhoïde, la fièvre jaune et l'hépatite B (celui-ci, grâce à un français, B. Maupas).

→ 1985-2005 : les années grises

De 1985 à 2005, c'est la 2^e période, celle des **années grises**. L'industrie a mangé son pain blanc. L'essentiel de ce qui pouvait être découvert par le hasard, la physiologie et le screening est arrivé à son terme. Le filon est épuisé. Alors sont venues **les années de demi-succès et d'échecs thérapeutiques, contrastant paradoxalement avec d'immenses succès financiers**, fondés largement sur le lobbying politique, très évident à Washington, sur le marketing et parfois sinon le mensonge, du moins l'exagération, souvent de bonne fois (...).

(...)

C'est pourtant alors, que l'industrie pharmaceutique, qui ne découvrait plus guère, devint un géant du capitalisme, avec ses milliers de milliards de chiffres d'affaires et ses 100 milliards de bénéfices annuels.

L'échec venait surtout de ce que la recherche avait changé d'échelle. On ne parlait désormais plus de physiologie et de pharmacologie, mais de **biologie cellulaire et moléculaire et, depuis 2004, de génomique**, et cette recherche naissait dans les laboratoires publics académiques qui l'inventaient. Prise de court, l'industrie ne pouvait suivre, renonçait progressivement à des recherches aussi nouvelles, lentes, complexes, chères et incertaines et se concentrait désormais de plus en plus sur le seul

développement préclinique et clinique. Partout, dans les années 1990, ses recherches internes commençaient à s'alléger.

Conséquence logique de ce retrait, dès les années 1990, **le nombre de découvertes vraiment nouvelles s'écroulait** chaque année un peu plus, de 80 molécules par an à 50, 30, 20, 10 et 2 ou 3 en 2010. Il est rare de trouver sans chercher.

(...)

C'est alors que, simultanément, et comble de malchance, le **capitalisme mondialisé devenait de plus en plus financier et de moins en moins industriel**, imposant aux entreprises à haut risque, comme l'était par nature l'industrie pharmaceutique, des retours sur investissement de 15 à 25 % par an pour leur garder leur confiance. Propriété de ses actionnaires et des grands fonds d'investissement, cette industrie ne pouvait dès lors maintenir sa valorisation boursière qu'en exigeant de ses managers **des bénéfices maximaux et à court terme, une politique totalement antinomique de la découverte de nouveaux médicaments originaux**, devenue au contraire une aventure de long terme et toujours risquée.

Dès lors coincée entre le triple obstacle d'une recherche de molécules originales, de plus en plus lente et incertaine, de brevets trop courts et du besoin de bénéfices immédiats et attractifs, l'industrie pharmaceutique était contrainte, pour survivre, de consacrer toutes ses forces à maximiser ses bénéfices, d'abord en ne s'intéressant avec réalisme, mais sans beaucoup d'éthique, **qu'aux seuls grands marchés qui rapportent, ceux des maladies fréquentes et chroniques des pays riches**, au détriment des pays pauvres et des traitements des maladies brèves, en particulier infectieuses (et c'est pourquoi il n'y a à peu près plus un antibiotique nouveau depuis vingt ans), ensuite en **élargissant le périmètre des grandes pathologies**, avec le concours regrettable de certains médecins leaders d'opinion, de façon à faire peur aux bien-portants, en exaltant le principe de précaution (...) et en allant même jusqu'à déclarer malade toute la population des plus de 50 ans en **inventant de nouvelles pathologies inexistantes**, fatigue chronique, fibromyalgie, jambes lourdes ou sans repos, troubles musculo-squelettiques, syndrome dysphorique menstruel, agoraphobie sociale, TOC de l'enfant, syndrome métabolique, etc., et en se lançant prioritairement non dans les traitements curatifs de quelques jours ou semaines, qui ne rapportent guère, mais dans des traitements préventifs, à suivre, dix, vingt ou trente ans, pour des pathologies que 95 % des patients n'auront pas.

Enfin, l'industrie pharmaceutique consacrait, au détriment de la recherche, **plus de 40 % de son chiffre d'affaires au marketing** dans la presse, les médias, la télévision, le Web-Internet, les journaux professionnels, les charters de congrès au soleil, la formation continue (...) tandis qu'elle dépense encore 10 à 15 % de son CA pour des **services juridiques pléthoriques**, engagés dans une suite sans fin de procès et de contentieux avec les agences de contrôle, les patients, les actions de groupe, les génériqueurs et entre les firmes elles-mêmes, qui se copient les unes les autres.

