

Produits de santé : pourquoi tant d'incompréhension du public ?

Par Yves Tillet, CEO/CSO du Cabinet WHITE-TILLET

Le reportage télévisé d'Elise Lucet, « *Cash Investigations implants : tous cobayes* » (France 2), du 27 Novembre 2018, a fait grand bruit aussi bien du côté du public que des industriels du dispositif médical (DM).¹ On comprend aisément l'émoi des industriels globalement mis en cause, de même que les autorités de santé en France accusées de laxisme, mais ce qu'il est intéressant d'analyser est l'intérêt que porte désormais le public au moindre problème posé par un produit de santé, de suite amplifié par les réseaux sociaux et très vite qualifié de scandale sanitaire. Sans remonter aux vrais scandales sanitaires historiques comme ceux du Stalidon², de la thalidomide³, du distilbène, ou du talc Morhange⁴ (sans oublier les anticox-2⁵), la liste des médicaments retirés du marché pour des raisons de sécurité, ou de rapport bénéfice/risque réévalué défavorable après leurs mises sur le marché, est longue. Le Glifanar⁶ est l'exemple emblématique.⁶ Pourtant, jusqu'à une époque récente le public se satisfaisait des informations ou justifications fournies par les autorités sanitaires ou par les experts. Mais depuis que les réseaux sociaux se sont développés, avec les nouveaux moyens de communication, la donne a changé.

Les scandales sanitaires avec les médicaments : une histoire récente

L'affaire du Médiator[®] : le détonateur sociétal

Le détonateur sociétal des scandales sanitaires en France a été l'affaire du Médiator (benfluorex) en 2009. Rappelons que ce médicament avait vu son AMM restreinte par la Commission d'AMM de l'Afssaps à une sous-population de diabétiques obèses non équilibrés par leurs traitements habituels et que, par deux fois, sous la présidence du professeur Gilles Bouvenot, la Commission de la Transparence avait émis un avis défavorable à sa prise en charge par la collectivité. L'affaire est survenue dans le cadre à la fois de promotion, de prescriptions, et de délivrances hors AMM. Les données de l'assurance maladie ayant révélé – beaucoup trop tardivement – que la cible principale étaient les femmes (souvent jeunes et avant la période estivale) en surpoids ou obèses⁷ (besoin médical mal voire non couvert depuis le retrait du marché de l'isoméride, cousin germain pharmacologique du benfluorex, pour cause d'effets secondaires graves). L'Afssaps n'y a pas survécu. Elle a été remplacée par l'ANSM, après une vague d'épuration et la disparition de la Commission d'AMM, qui n'était pourtant pas responsable des prescriptions hors AMM et du déficit de déclarations de pharmacovigilance. Il est vrai que le premier cas de valvulopathie imputable au benfluorex n'a été

¹ <https://www.france.tv/france-2/cash-investigation/802695-implants-tous-cobayes.html>

² <http://larevuedupraticien.fr/histoire-de-la-medecine/l-affaire-du-stalidon-et-ses-consequences-reglementaires-1954-1959>

³ <https://fr.wikipedia.org/wiki/Thalidomide>

⁴ https://fr.wikipedia.org/wiki/Affaire_du_talc_Morhange

⁵ <https://www.caducee.net/actualite-medecale/2365/les-inhibiteurs-de-la-cox-2-pourraient-augmenter-le-risque-cardiovasculaire.html>

⁶ https://www.lesechos.fr/20/01/1992/LesEchos/16059-031-ECH_la-france-suspend-provisoirement-la-vente-de-glifanar.htm

⁷ Selon les données de la CADA : « Sur les 119 104 médecins libéraux installés en France, 52 348 ont, en 2009, prescrit au moins une fois du Médiator. Parmi ceux-ci 44 275 sont des généralistes »

publié qu'en 2003⁸, que les retraits du marché dans d'autres pays de l'UE étaient bizarrement passés inaperçus en France, et que l'affaire a pris une ampleur sociétale considérable suite à l'action d'une pneumologue, Irène Frachon, devenue de ce fait célèbre.

La suite avec les affaires Dépakine® et Lévothyrox®

Dans l'affaire Dépakine, les warnings sanitaires étaient en place depuis bien longtemps.⁹ Mais, souvent, les médecins spécialistes émettaient des avis circonstanciés et les prescripteurs généralistes passaient outre. A preuve, le Professeur Franck Semah déclarait dans une revue associative en 2010 « *La suppression temporaire du traitement semble, à première vue, une mesure idéale puisqu'il a été montré qu'il n'y a pas de risque accru de malformation chez des enfants de mère épileptique n'ayant pas pris d'antiépileptiques pendant la grossesse. Mais, le plus souvent, le risque de reprise ou d'augmentation des crises et de leurs conséquences pour la mère est plus élevé que le risque de malformation. Le traitement ne doit donc pas être interrompu mais il peut être modifié en faisant tout son possible pour que la patiente soit traitée en monothérapie (un seul antiépileptique) donné à la dose minimale.* »¹⁰

L'affaire Lévothyrox est, au moins au plan technique, beaucoup plus simple à comprendre, puisqu'il s'agit, pour les autorités, de remplacer un médicament non conforme au plan réglementaire (principe actif qui se dégrade et nécessite donc une surcharge de départ) par un médicament conforme. Mais, les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs, (bien ?) informés par l'ANSM de ce changement, ont insuffisamment alerté les patients de la nécessité d'un re-titrage initial, au regard de l'effet pharmacologique puissant et de l'index thérapeutique étroit du principe actif hormonal que ni les médecins ni les pharmaciens ignorent. Et là, l'affaire a pris une dimension sociétale sans précédent avec la participation active de l'actrice Annie Duperey et du chanteur Stromae, pourtant concerné par les effets secondaires attendus d'un antipaludéen, relayée par des « class actions » et des décisions de justice pour le moins surprenantes.

Les dispositifs médicaux ne sont pas en reste avec les affaires PIP, Essure et des implants vaginaux

L'affaire PIP : un cas de fraude

Dans cette affaire, le fabricant PIP remplissait ses prothèses mammaires d'une silicone de qualité non déclarée dans le dossier technique du DM mais achetée moins chère, dans le but

⁸ Ribera et al. Valvular Heart Disease Associated with Benfluorex. Rev Esp Cardiol 2003;56(2):215-6.

⁹ Dès 1982, le résumé des caractéristiques du médicament faisait état de la tératogénicité du principe actif dans la rubrique « Précautions » ; il a été complété en 2007 par une mise en garde renforcée sur ce point, relative aux enfants et adolescents de sexe féminin, ainsi qu'aux femmes en âge de procréer et les femmes enceintes

¹⁰ Recherches et Perspectives. La Lettre d'information de la Fondation Française pour la recherche sur l'Epilepsie. Épilepsie et grossesse. Est-ce compatible ? Quels sont les risques ? Quelle conduite adopter avant et pendant la grossesse ? Mai 2010. <http://www.fondation-epilepsie.fr/wp-content/uploads/2013/12/recherches-et-perspectives-mai-2010.pdf>

de faire bénéficier ses clients chirurgiens de ristournes substantielles et de gagner ainsi des parts de marché. Informée par un collaborateur interne de PIP, l'inspection de l'ANSM « découvre » le pot aux roses. La justice est saisie ; le dirigeant incarcéré ; l'entreprise mise en liquidation. Mais, l'affaire fait scandale dans la presse. La DGS, en France, pour éteindre l'incendie né de l'accusation de risque accru de survenue de lymphome, invite sans plus attendre les femmes portant des prothèses PIP à se faire explanter, malgré les risques et traumatisme de l'acte chirurgical. D'autres agences nationales de santé plus prudentes (MHRA, TGA, BfArM, Swissmedic), réalisent des enquêtes rétrospectives sans trouver de risques supplémentaires chez les femmes porteuses des prothèses PIP. La MHRA commande même des études de biocompatibilité avec la silicone frauduleusement utilisée par PIP ; les résultats se révèlent conformes. Les autorités compétentes de ces pays invitent les femmes à être surveillées par leurs chirurgiens, sans explantation systématique. La suite démontrera que toutes les prothèses à base de silicone sont à risque de survenue de lymphome anaplasique à grande cellule ; les prothèses texturées étant de loin les plus à risque à cause, non de la silicone, mais de la nature de leur surface extérieure.

Essure : une affaire très complexe

Il s'agit d'un dispositif implantable pour stérilisation tubaire par voie hystéroscopique. Il est destiné aux « *femmes majeures en âge de procréer souhaitant une stérilisation tubaire permanente comme moyen de contraception définitive* ». Le dispositif a été approuvé par la FDA et son fabricant a obtenu le droit, en Europe, d'apposer le marquage CE. Pourtant le Vendredi 9 Décembre 2012, le journal LE PARISIEN titre à propos d'ESSURE « **Alerte aux implants contraceptifs** » et écrit « **Des femmes épuisées, en dépression ou avec des douleurs terribles au ventre** » et évoque une **crise sanitaire**.

Pour une compréhension simplifiée, l'affaire ESSURE peut être résumée dans les quelques lignes suivantes :

- ESSURE a été évalué par de nombreuses études cliniques (27) portant sur un nombre très important de patientes (plusieurs milliers) avec un suivi longitudinal jusqu'à 10 ans (exactement 9,5 ans).
- L'implant répond à un besoin déjà couvert par la ligature des trompes ; mais l'acte est jugé plus risqué et la HAS (avis CEPP puis CNEDiMTS) lui attribue une ASA de niveau II en 2004 puis une ASR de niveau III en 2012, ce qui constitue, dans les deux cas, une évaluation flatteuse.
- En 2016, les autorités de santé (ANSM, FDA) réévaluent favorablement le rapport bénéfice/risque du dispositif dans son indication, sous réserve d'une information exhaustive des patientes.
- Les collègues et associations de spécialistes en Europe ou aux Etats-Unis prennent au sérieux les effets secondaires décrits par les patientes sans pour autant en expliquer les causes et, comme les autorités de santé, réévaluent favorablement, à date, le rapport bénéfice/risque de l'implant.
- Les déclarations d'événements indésirables – de nature gynécologique ou non - se multiplient sur les réseaux sociaux.

- Les associations de patientes se mobilisent dans le monde entier, pour recueillir les témoignages de la souffrance de patientes implantées.
- Les media s'emparent du sujet et parlent de crise sanitaire.
- En 2017, l'implant est retiré du marché (à cette date il y avait un million de femmes implantées dans le monde dont 120 000 en France).
- Des patientes déposent des plaintes contre le Laboratoire.

L'affaire Prolift® : la dernière en date

L'affaire Prolift®, dont on a tant parlé fin 2018, débute antérieurement à celle d'Essure®.

L'implant vaginal Prolift® est mis sur le marché en 2005. Il se compose d'un tissu à maille, en plastique, suspendu comme un hamac. Destiné à traiter les descentes d'organes chez la femme (prolapsus), il est implanté à l'intérieur du vagin. Comme Essure®, ce dispositif implantable a été approuvé par la FDA et son fabricant a obtenu le droit, dans l'Union Européenne, d'apposer le marquage CE

Selon le Journal Le Nouvel Obs, au début des années 2000, l'inventeur, le chirurgien gynécologue français Bernard Jacquetin, vend son brevet à l'industriel américain Johnson & Johnson et, pour évaluer l'implant, réunit autour de lui huit gynécologues français, choisis pour la qualité de leur geste chirurgical. Appelés le "groupe des neuf" et financés par l'industriel, ces médecins vont travailler pendant cinq ans à la conception de la nouvelle prothèse.¹¹

Pourtant, peu de temps après la mise sur le marché de Prolift®, partout dans le monde, des patientes décrivent une prothèse qui "cisaille le vagin", qui fait l'effet d'une "râpe à fromage" ou d'un "papier de verre", « tire sur des terminaisons nerveuses », « perce la vessie ou le rectum », fait une « boule au fond de la cavité vaginale », et « rend les rapports sexuels impossibles ».

Toujours selon le Nouvel Obs, aux Etats-Unis, « *le premier procès a été celui intenté par Linda Gross. Cette infirmière du Dakota est la première à avoir vu son cas examiné par une cour du New Jersey. Elle a porté plainte en 2008 et le procès a eu lieu en 2012. Linda Gross a dû subir 18 opérations pour retirer la prothèse. Elle a obtenu 11 millions de dollars de dommages et intérêts. Le deuxième procès important, concernant le Prolift, fut celui intenté par Sharon Beltz. Cette dernière a obtenu 2 millions de dommages et intérêt.* » Aujourd'hui, des milliers de femmes dans le monde ont déposé plainte.

En cause, le plus souvent, le manque d'information des patientes et de formation des chirurgiens gynécologues.

A ce propos, le Nouvel Obs cite Bernard Jacquetin : *"Aux Etats-Unis, je crois vraiment qu'il y a des gens qui ont fait un petit peu n'importe quoi. En Amérique du Sud, il paraît que ça a été encore pire."*

L'implant vaginal Prolift® a été retiré du marché aux Etats-Unis en 2012 et en France un an plus tard.

¹¹ <https://www.nouvelobs.com/rue89/nos-vies-intimes/20171010.OBS5776/cette-prothese-qui-cisaille-le-vagin-fait-l-objet-d-un-scandale-mondial.html>

De nouvelles prothèses, plus légères, sont encore sur le marché. On les utilise en dernier recours sur des patientes ayant des indications spécifiques. Pour ces patientes, ne pouvant pas être opérées par "voie haute" (cœlioscopique) ou ayant fait plusieurs récidives, elles constituent une alternative.¹¹

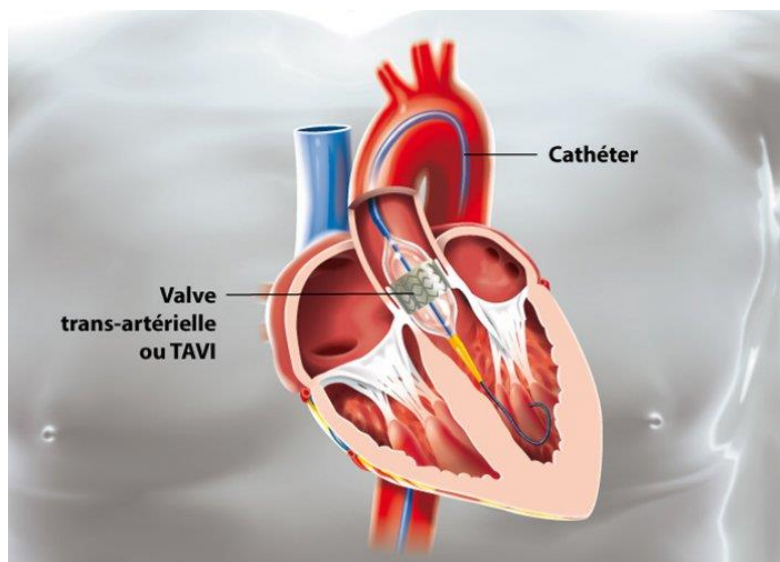
Revenons au reportage télévisé

Dans son reportage, Elise Lucet instruit à charge sans qu'on puisse lui reprocher de faire preuve de compassion – que nous partageons – envers les patient(e)s qui souffrent gravement des suites de leurs traitements et de prendre leur défense.

Mais, (est-ce pour « mieux se vendre » ?) ses reproches manquent trop souvent d'objectivité.

Citons quelques cas :

- Dans son reportage, Elise Lucet pousse dans leur retranchement notre ministre Agnès Buzyn (ancienne présidente de la HAS) et Jean-Claude Ghislain (ANSM), qui n'ont rien à se reprocher mais qui ont en vain tenté de lui opposer soit la règle soit leur volonté de bien faire.
- Elise Lucet reproche à l'ANSM d'avoir laissé mettre sur le marché un dispositif fictif, refusant de comprendre la différence entre le droit d'apposer le marquage CE, et donc de mettre un DM sur le marché dans l'UE, et l'obligation de déclaration de mise en circulation sur le territoire français d'un nouveau DM pour permettre à l'ANSM d'assurer son rôle de surveillance sanitaire. La déclaration fictive d'un tel dispositif ne présentera aucun risque sanitaire puisqu'il ne sera jamais mis sur le marché.
- Elise Lucet attaque les industriels qui ont mis sur le marché les implants Essure® et Prolift® sans faire une analyse factuelle et objective. Elle oublie de dire que la performance et la sécurité d'un dispositif implantable est très souvent opérateur dépendant et que les résultats des essais cliniques réalisés avant le marquage CE avec la participation d'investigateurs triés sur le volet, bien formés, et très suivis, peuvent différer substantiellement de ceux de la « vraie vie ».
- A propos de la pose de bioprothèses valvulaires aortiques par voie transartérielle ou transapicale, Elise Lucet identifie de façon péremptoire le risque de méconnaissance de la durée de vie de la bioprothèse. La réponse est donnée par la HAS : « *Le rétrécissement de la valve aortique est une affection chronique grave. À l'apparition des symptômes fonctionnels, le pronostic devient sévère à court terme. La survie moyenne est comprise entre 2 et 5 ans. Le remplacement valvulaire chirurgical avec sternotomie est la technique de référence chez les patients atteints d'une sténose aortique sévère mais elle ne peut être effectuée chez tous ces patients. Depuis 2002, le développement de bioprothèses valvulaires aortiques implantables par de nouvelles voies d'abord, permet d'envisager le remplacement valvulaire aortique dans cette population qui en était jusqu'alors exclue. La première valve transcathéter a été implantée par le Professeur Alain CRIBIER à Rouen.*



12

Cette technique innovante associait à la fois une évolution dans les procédures médico-chirurgicales et dans la mise au point de nouveaux dispositifs. Le développement pour cette technique a débuté 5 ans plus tard avec la publication des premiers résultats cliniques pour les valves Edwards Sapien et CoreValve. Compte tenu du fort potentiel d'amélioration de prise en charge des patients jusqu'alors exclus du remplacement valvulaire aortique chirurgical, la HAS a mis en place une évaluation anticipée de ces dispositifs médicaux afin de ne pas retarder leur mise à disposition. Dans sa démarche d'accompagnement de l'innovation, l'ambition de la HAS était de réduire autant que possible les délais d'évaluation en évitant :

- *un accès trop précoce à une technique insuffisamment évaluée et donc porteuse de risques sanitaires et/ou financiers excessifs ;*
- *à l'inverse, un retard de mise à disposition lorsque la technique est source de progrès.*

A l'issue de l'évaluation, la HAS s'est positionnée en faveur d'une prise en charge de l'implantation des valves aortiques par voie transcutanée dans un nombre limité de centres. Cependant, compte tenu du manque de recul, la HAS recommandait une prise en charge transitoire avec une réévaluation précoce prévue pour 2011.¹³

En d'autres termes, doit-on attendre de connaître la durée de vie d'une bioprothèse (5, 10, 15 ans ?) avant d'implanter des patients condamnés à court terme ? Je vous laisse répondre.

En conclusion : quelles leçons tirer de tout cela ?

Six leçons principales sont à tirer de ce qui précède :

- La première leçon est la puissance des réseaux sociaux ; certains n'hésitent pas à parler de dictature.
- La deuxième leçon est la décrédibilisation (pour longtemps ?) de la parole des experts (« tous vendus » « tous corrompus ») ; la boîte de Pandore a été ouverte avec l'affaire Mediator®.

¹² <https://ramsaygds.fr/nos-soins/implantation-dune-valve-aortique-par-voie-percutanée-tavi>

¹³ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1145710/fr/valves-aortiques-transcutanees

- La troisième leçon est la crainte extrême des autorités et des politiques devant l'ampleur sociétale que peuvent prendre ces « scandales sanitaires ».
- La quatrième leçon est que « le principe de précaution » a été remplacé par « la précaution par principe ».
- La cinquième leçon est l'existence du paradoxe, au moins dans le domaine de la santé, associant le droit à une sécurité totale, l'envie de mieux vivre plus longtemps grâce au progrès, mais sans les risques et les pratiques nécessaires associés à la recherche.
- La sixième leçon, et non la moindre, est l'absence de compréhension du public et des media de la notion de rapport bénéfice/risque d'un produit de santé surtout lorsque l'usage de celui-ci est associé à un acte médical ou chirurgical et qu'il est de ce fait opérateur dépendant.

L'illustration ultime de l'incompréhension voire de la méfiance du public envers les produits de santé est fournie par les résistances - souvent violentes car fondées sur la croyance et non sur la raison, même chez certains professionnels de santé - à l'obligation de certaines vaccinations, courageusement défendue par notre ministre de tutelle pour des raisons évidentes de santé publique. Pourtant les vaccins ont sauvé l'humanité de très graves fléaux. N'oublions pas que, faute de vaccin protecteur, nous serions déjà probablement tous morts du SIDA si cette affection avait été transmissible par voie respiratoire.

.....

Cabinet White-Tillet : www.white-tillet.com

Merci d'adresser toute correspondance à : y.tillet@white-tillet.com