

CÉRIVASTATINE

## Marc Girard, un expert judiciaire en terrain miné

Si il ne l'était déjà, il est en passe de devenir l'ennemi public numéro un de l'industrie pharmaceutique en France. Virulent dans les procès liés au vaccin anti-hépatite B, le Dr Marc Girard se montre encore extrêmement corrosif dans un rapport qu'il vient de remettre en tant qu'expert judiciaire dans le cadre des plaintes sur la cérvastatine : « *Il est désormais possible d'affirmer que l'autorisation de mise sur le marché et la prescription massive de la cérvastatine n'ont été rendues possibles que par suite de manquements graves et répétés à la prudence hippocratique comme aux obligations de sécurité normalement placées sous la responsabilité tant des autorités sanitaires internationales que des prescripteurs.* »

Dans ce rapport, Marc Girard remet en cause les compétences de l'expert choisi par Bayer pour son dossier d'AMM, vu les énormités relevées, que ce soit au plan méthodologique et scientifique que du simple bon sens, précisant aussi que « *le*

Marc Girard, médecin-conseil en pharmacovigilance et pharmacologie, est également expert judiciaire.

*mépris de l'expert de Bayer pour la simple lettre de la réglementation est effarant* ». Le risque de rhabdomyolyse grave était décelable dès 1991, selon Marc Girard, qui évoque aussi des effets indésirables sous-estimés sur le foie, le pancréas... Et note que les pratiques de Bayer durant le développement, l'enregistrement et la commercialisation de ses produits « *représentent l'état habituel des pratiques en matière pharmaceutique* ». Ce que Bayer a d'ailleurs mis en avant, en réaction, tout en parlant de certaines

« *erreurs, imprécisions et excès* » du rapport. Les autorités sanitaires sont mises en cause quand est souligné le fait que les « *leaders d'opinion* », dans leur spécialité médicale, « *fonctionnent tout aussi bien comme consultants pour l'industrie, rapporteurs des agences sanitaires et responsables de formation continue* ». Une confusion des genres déjà dénoncée devant le Sénat américain par un expert de la FDA il y a un mois (voir *Le Moniteur* n° 2559). Mais Marc Girard s'en prend aussi aux prescripteurs qui auraient dû, selon lui, être prudents face à la promotion « *tellement grossière* » de Bayer. Bref, c'est indirectement le fonctionnement du système dans son entier que stigmatise l'expert. Questionnés par *Le Moniteur* à propos des attaques personnelles dont Marc Girard a déjà fait l'objet au cours de précédents procès, des avocats spécialisés nous disaient que, « *lorsqu'on ne peut pas attaquer le travail, on attaque l'homme* ». Pourvu que cela reste à fleurets mouchetés. □

F.S.

**APM INTERNATIONAL**

**SUJET : CERIVASTATINE BAYER JUSTICE FRANCE PHARMACOVIGILANCE**

**TITRE : CERIVASTATINE : LE RAPPORT D'EXPERT REMIS A LA JUSTICE EPINGLE BAYER, LES AGENCE SANITAIRES ET LES PRESCRIPTEURS**

PARIS, 10 décembre (APM) - Le rapport d'expertise commandé par la justice dans le cadre des plaintes liées à l'hypolipémiant cérivastatine tire à boulets rouges sur le laboratoire Bayer, lui reprochant entre autres un manque de crédibilité de sa propre expertise, mais pointe également des manquements des agences sanitaires et des médecins prescripteurs.

"Il est désormais possible d'affirmer que l'autorisation de mise sur le marché et la prescription massive de la cérivastatine n'ont été rendues possibles que par suite de manquements graves et répétés à la prudence hippocratique comme aux obligations de sécurité normalement placées sous la responsabilité tant des autorités sanitaires internationales que des prescripteurs", peut-on lire dans les conclusions du rapport.

Le groupe allemand a retiré du marché mondial la cérivastatine (commercialisé en France sous le nom de *Staltor*\* par Bayer et de *Cholstat*\* par Fournier) en 2001, suite à des rapports d'effets secondaires musculaires, des rhabdomyolyses, dont plusieurs décès (aucun signalé en France).

Ce retrait, qui a entraîné de nombreuses plaintes en justice, a fait l'objet d'un rapport d'expertise. Signé par le Dr Marc Girard, le rapport a été remis début novembre à la juge d'instruction Annie Auclair-Rabinovitch, du pôle judiciaire santé du tribunal de grande instance (TGI) de Paris.

Le rapport de 130 pages, dont APM a eu connaissance, est très critique sur l'attitude de Bayer dans la gestion du dossier cérivastatine.

Contacté vendredi par l'APM, Bayer France n'a pas fait de commentaire dans l'immédiat.

Concernant le dossier de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européen de Bayer pour son hypolipémiant, Marc Girard va jusqu'à qualifier l'expert choisi par le groupe allemand de "bon à rien".

"L'analyse du principal document synthétique réalisé par Bayer pour obtenir un enregistrement européen (...) permet de conclure que 'l'expert' choisi par Bayer parmi ses jeunes salariés est, à proprement parler, un bon à rien relativement aux critères de crédibilité retenus pour la présente mission", écrit-il.

Marc Girard estime ainsi que la présentation et l'analyse des données cliniques sont "truffées de contradiction et d'incohérences", ne permettant aucune vérification, tandis que "le mépris de l'expert de Bayer pour la simple lettre de la réglementation est effarant".

L'auteur du rapport remis au juge d'instruction va jusqu'à douter du "simple bon sens" de cet expert du laboratoire allemand, quand ce dernier privilégie l'analyse d'impuissances

**APM INTERNATIONAL**

10/12/2004

sexuelles anecdotiques et pré-existantes au traitement sur celle des rhabdomyolyses graves qui surviennent au cours des essais".

Concernant la méthodologie utilisée par Bayer dans son dossier d'AMM, l'expert judiciaire croit déceler "une jubilation non dissimulée" de l'expert de Bayer "à mettre en avant les effets indésirables ... du placebo, et à insister notamment, sur le fait qu'au décours des essais réalisés, même les effets de classe les plus attendus avec une statine (élévation des CPK, par exemple), auraient été plus fréquents sous placebo que sous produit actif".

Abordant le thème de la toxicité musculaire de la cérvastatine, Marc Girard écrit que l'analyse des propriétés pharmacologiques et des études pré-cliniques chez l'animal aurait déjà dû conduire à considérer le potentiel de toxicité musculaire comme "le risque numéro un" de la cérvastatine.

"La réalité du risque aurait dû être rapidement confirmée puisque, dès le début de l'été 1991 (soit dix ans avant le retrait), les premières introductions de la cérvastatine chez l'homme se sont rapidement soldées par une première rhabdomyolyse grave, pourtant chez un volontaire sain, jeune, ne recevant aucun médicament associé, et exposé à la cérvastatine sur une durée de moins d'une semaine seulement", écrit-il, affirmant que cette alerte a été éludée par les chercheurs de Bayer. "Il en a été de même, ensuite, des autres rhabdomyolyses et élévations graves de CPK", survenues au cours des études cliniques.

Le produit une fois lancé, "il a fallu attendre un an et demi pour que Bayer commence de marquer sa préoccupation, en proposant - pour les USA seulement - une contre-indication d'ailleurs tout à fait insuffisante", poursuit l'auteur du rapport.

Quant à la défense utilisée par le laboratoire après le retrait, l'expert judiciaire avance qu'"aucun de ces arguments ne résiste à l'examen", expliquant que la myotoxicité de la cérvastatine aurait dû être détectée dès les phases les plus précoces du développement.

Quant à la question de la posologie (l'essentiel des intolérances musculaires ont été observées avec le dosage à 0,8 mg, le plus élevé, qui n'était pas disponible en France), l'expert répond qu'en dépit d'un lien entre ces effets secondaires et la posologie administrée, les intolérances musculaires "se sont néanmoins produites à toutes les doses disponibles sur le marché, notamment celles utilisées en France".

Sur un éventuel non respect par les prescripteurs d'une contre-indication avec le gemfibrozil, l'expert judiciaire affirme que ces interactions "ont été surfaites par des artefacts de codage et ne peuvent, à elles seules, rendre compte de l'intégralité des observations disponibles - lesquelles ne sont elle-mêmes qu'une petite minorité des complications effectivement survenues".

#### MISE EN CAUSE DES AUTORITES SANITAIRES ET DES MEDECINS

Le rapport d'expertise met également en causes les agences sanitaires et les médecins prescripteurs.

**APM INTERNATIONAL**

10/12/2004

Son auteur écrit ainsi que "pour multi-défaillant qu'il ait été, le travail de Bayer - au cours du développement, lors de l'enregistrement ou après commercialisation - représente bel et bien l'état habituel des pratiques en matière pharmaceutique et qu'aucune administration du monde n'y a rien trouvé à redire", estimant que les autorités européennes ont été "systématiquement à la traîne de Bayer dans la conscientisation d'un risque iatrogène significatif".

Concernant le travail des prescripteurs, l'expert judiciaire estime que "la promotion de Bayer - égale à celle des autres fabricants de statines - a été tellement grossière qu'elle ne peut, en aucun cas, exonérer les prescripteurs de leur responsabilité dans le succès commercial de la cérvastatine".

"Il est documenté (...) que les prescripteurs ont pu recevoir 'sans rire' des informations aussi aberrantes qu'une fréquence d'élévations graves de CPK plus élevée sous placebo que sous cérvastatine", écrit-il.

Au passage, Marc Girard égratigne les experts médicaux et "leaders d'opinion", qui "dans un contexte de liens d'intérêt extrêmement flous, fonctionnent tout aussi bien comme consultants pour l'industrie pharmaceutique, rapporteurs des agences sanitaires et responsables de formation médicale continue..."

Selon lui, "dans les conditions d'un mésusage aussi manifeste directement imputable aux prescripteurs, on peut tenir pour assuré que la plupart des sujets - généralement bien portants - exposés à la cérvastatine n'ont pu recevoir de leur médecin aucune information raisonnable (...)".

Par ailleurs, commentant le processus de retrait de la cérvastatine en 2001, l'expert estime qu'"il semble bien que le retrait de la cérvastatine ait été imposé par l'administration sanitaire américaine (FDA) dans un climat de précipitation qui, rétrospectivement, valide l'essentiel des présentes conclusions".

pw/fb/APM

PWHLA001 10/12/2004 13:26 VIP