

CÉRIVASTATINE

Marc Girard, un expert judiciaire en terrain miné

S'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 D^r 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 cérivastatine : « *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.* »

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

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

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

« *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. □

E.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 150 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 cêrivastatine, 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 cêrivastatine.

"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 cêrivastatine 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 cêrivastatine 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 cêrivastatine 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 coclage 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

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

Le docteur Marc Girard, expert près la cour d'appel de Versailles, auteur de rapports judiciaires controversés

«Tu vas trop loin avec les statines»

L'homme est fatigué d'avoir lutté contre ses clients, les laboratoires, exaspéré par la justice qui l'a pourtant désigné dans des affaires aussi retentissantes que la cécivastatine, retirée du marché par Bayer en août 2001, et les risques de sclérose en plaques liés à la vaccination contre l'hépatite B. Qui est cet expert par qui le scandale arrive, mais qui se défend d'avoir trahi le secret de l'instruction ?

TOUTES LES NOUVELLES : La révélation dans la presse du contenu de votre rapport a déclenché la contre-attaque immédiate du laboratoire pharmaceutique Bayer. Avez-vous subi des pressions auparavant ? D' Marc Girard : Sur l'affaire de la cécivastatine de Bayer, je ne sens pas vraiment que ma crédibilité ait été remise en cause. Quant aux pressions, elles sont implicites. Mes bons amis de l'industrie pharmaceutique, qui connaissent bien le milieu, me disent : "C'est un marché fantastique auquel tu t'attaques, tu vas trop loin avec les statines." À dire vrai, les pressions existent surtout dans l'autre dossier de santé publique dans lequel la justice m'a désigné comme expert, celui de la vaccination contre l'hépatite B. Et là, je fais l'objet d'un harcèlement judiciaire organisé.

Sur les effets des médicaments anti-cholestérol, est-ce qu'il ne faudrait pas interdire toute la classe des statines, au nom du principe de précaution ?

D' M. G. : On peut très bien avoir un médicament dans une classe qui est plus toxique que les autres. Des fois, il suffit d'un tout petit quelque chose au niveau de la molécule pour entraîner des réactions allergiques, par exemple. Au contraire, ce qui est reproché à la cécivastatine, sa toxicité musculaire (elle attaque la fibre musculaire, des molécules migrent dans le sang et vont entraver le fonctionnement des reins, Ndlr), c'est une toxicité de classe. La question est de savoir si la cécivastatine est tellement pire que les autres statines que l'on ne puisse pas généraliser à toute la classe. Tous les retraits précipités de médicaments auxquels j'ai assisté venaient du fait que les signes de toxicité étaient déjà détectables dans la phase de développement, mais qu'on n'a pas voulu les voir. Pour la cécivastatine en association avec le Genfibrosil, il est question d'effets indésirables chez un patient sur dix ! Au cours du développement clinique, c'est le genre de chose qui se voit.

« UNE STRATÉGIE MARKETING À ÊTRE MISE EN PLACE »

Vous avez aussi rendu un rapport au parquet de Paris sur le vaccin contre l'hépatite B. Vous donnez des informations sur votre site Internet. Le grand public n'est pas bien informé par les pouvoirs publics, les fabricants et les prescripteurs ?

D' M. G. : Oui, absolument. En tant que médecin et expert, quand je lis certaines notices de médicaments, je n'y comprends rien. Je vais vous donner un autre exemple évident, qui est tout à fait d'actualité. Quand la campagne vaccinale contre l'hépatite B a été lancée, en 1994, certains documents promotionnels évoquaient 100 000 hépatites par an, dont 40 000 formes compliquées. Aujourd'hui, on nous parle de 400 hépatites avec 5 % de formes compliquées.

Une stratégie marketing a été mise en place. La première étape a consisté à majorer le risque professionnel, avec la modification du code de la santé publique, ce qui a singulièrement ouvert les débouchés du marché en direction des professionnels de santé. Ensuite se sont tenues ce que l'on appelle des conférences de consensus avec des experts maison. Puis, on a lancé le projet de campagne universelle, en septembre 1994... À partir de cette époque, aucune des personnes vaccinées n'a été informée du risque neurotoxique, la sclérose en plaques, alors que ce risque figurait en toutes



Le docteur Marc Girard, psychomotricien à Versailles et expert près la cour d'appel. Il a travaillé pour la justice sur la cécivastatine, le vaccin hépatite B et le Distilbene.

lettres dans la notice internationale du produit, dès 1993. Mais il n'était pas indiqué dans la notice française.

En septembre 2003, des chercheurs américains ont bouclé une étude qui établissait le lien entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques. Ils ont poussé la porte de revues prestigieuses, le *Lancet*, le *New England* et le *British Medical Journal*, qui ont refusé de les publier. L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (l'Afssaps, autorité administrative en matière de médicament, Ndlr) a pris cette étude en considération il y a seulement trois mois !

« CE MILIEU OÙ TOUT LE MONDE COURBE L'ÉCHINE »

Vous êtes à la fois médecin, consultant occasionnel pour des laboratoires privés, expert judiciaire, et vous vous efforcez d'informer le grand public. En multipliant ainsi les activités, ne prêtez-vous pas le flanc aux accusations de parti pris ?

D' M. G. : De formation, je suis plutôt un théoricien (titulaire d'un DEA de mathématiques, Ndlr). Je suis devenu médecin et rapidement, je suis entré dans l'industrie pharmaceutique. J'avais à peine 30 ans quand je suis entré dans un bras de fer avec Synthélabo, au sujet d'un antiepileptique. Finalement, dans ce milieu où tout le monde courbe l'échine, les industriels sont assez contents d'avoir un type dont on sait qu'il pense blanc quand il dit blanc. En 1994, j'ai rencontré un avocat du barreau de Versailles, qui est devenu un ami. C'est lui qui m'a expliqué la démarche, et c'est comme cela que je suis devenu expert judiciaire.

Sans doute êtes-vous intervenu dans les procédures d'autorisation de mise sur le marché, pour des médicaments qui ont été retirés par la suite...

D' M. G. : Cela ne m'est pas arrivé, autant que je me souviens. En sens inverse, je n'ai pas réussi à empêcher certains retraits ou certaines mesures de restriction, qui sont dérisoires par rapport aux questions dont je m'occupe aujourd'hui. Si cela ne tenait qu'à moi, certains médicaments seraient vendus davantage. Je tiens le Roaccutane (un médicament du laboratoire Roche contre l'acné juvénile, Ndlr) pour un produit génial. Quant aux fameuses benzodiazépines dont il est tant question aujourd'hui, elles me paraissent utiles et infiniment moins nocives que d'autres médicaments. Comme ancien consultant du fabricant du Déroxate, je ne suis pas d'accord avec cette polémique sur le risque suicidaire. Il faut maintenant aller chercher les nouveaux effets indésirables.

Vous parlez de harcèlement judiciaire organisé à votre encontre. À quoi faites-vous allusion ?

D' M. G. : J'ai des dizaines de procédures dé-

rière moi. Au départ, ce sont les fabricants des vaccins contre l'hépatite B, SmithKline Beecham et Pasteur, qui ont lancé des procédures de récusation. Et puis, le laboratoire UCB Pharma s'y est mis à son tour. Ces fabricants se prévalent de liens financiers avec moi pour dire : "Cet expert n'est pas crédible." La gabegie judiciaire est montée jusqu'à la Cour de cassation qui a réussi l'exploit dans ses arrêts de me qualifier à la fois de tiers et de partie, en me condamnant aux dépens ! Par ailleurs, des demandes de récusation ont même été faites de façon antitadée, après la remise de mon rapport d'expertise, ce qui est à tout le moins suspect. Le parquet de Paris n'a jamais accédé à ma demande d'investigations.

Comment le grand public peut-il se faire une idée sur ces médicaments et ces vaccins, alors que tout est dit et son contraire à leur sujet ? À qui faire confiance ?

D' M. G. : L'autre jour, sur le plateau de l'émission *C'est dans l'air*, j'étais confronté à un professeur des universités, chef de service d'inféctiologie. Je ne conteste pas sa compétence, mais il a reconnu qu'il ne connaissait pas un principe de base de l'épidémiologie, celui de la puissance statistique. Il s'agit du nombre de sujets nécessaires pour distinguer les effets dus au hasard de ceux dus aux défauts. Quand on lance une pièce quatre fois et que l'on obtient trois fois pile, ce n'est pas pour cela que la pièce est biaisée. Mais quand on obtient 300 000 fois pile sur 400 000 lancers, il faut en tirer la conclusion.

C'est ce principe qui prévaut pour déterminer le rapport bénéfice-risque d'un traitement ? Les autorités sanitaires françaises sont-elles assez fermes en matière de pharmacovigilance et de régulation du marché des médicaments ?

D' M. G. : Sur les vaccins contre l'hépatite B, la méthodologie des experts de l'agence (l'Afssaps, Ndlr) est contestable, à commencer par l'attribution d'une causalité douteuse aux complications irréversibles, comme la sclérose en plaques. Pour ne rien arranger à l'information du grand public, le grand jeu des laboratoires consiste à établir une hiérarchie partielle entre les études. C'est l'appréciation sélective des données, qui déforme la portée scientifique des résultats.

Propos recueillis par Arnaud Matrand

• Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) : agmed.sante.gov.fr
• Sites de D. M. Girard : www.roland-simon.org
<http://pagesperso.aol.fr/agosgirard>

CHEZ VOLKSWAGEN VERSAILLES C'EST VOUS AU CŒUR DE LA DÉCISION

De 1000 à 6500 € d'avantage client sur modèle disponible en stock concession et livrable avant le 31/12/04

consultant liste en concession

4-1000 € offre commerciale pour l'achat d'une POLO MATCH 5 portes, 12 65 CV, peinture métal en trois couleurs (optionnel) ou prix catalogue de 13495 € (3 modèles disponibles)

4-2700 € offre commerciale pour l'achat d'une GOLF V Carat 170 TDI 140 CV, peinture métal, pack luminosité, climatisation automatique en stock concession uniquement ou prix catalogue de 24035 € (optionnel) ou prix net de 24189 € (2 modèles disponibles)

4-3000 € offre commerciale pour l'achat d'une PASSAT Business Line 2.0 TDI 150 CV, peinture métal, détendeur de pluie, chassis sport en stock concession uniquement ou prix catalogue de 28765 € (optionnel) ou prix net de 28919 € (1 modèle disponible)

4-6500 € offre commerciale pour l'achat d'une Sharan Spacey TDI 190, peinture métal, en stock concession uniquement ou prix catalogue de 33900 € (optionnel) ou prix net de 32460 € (1 modèle disponible)

VERSAILLES CHANTIERS AUTOMOBILES
58, rue des Chantiers, Versailles • Tél. 01.39.25.26.00
10, rue de la Celle, 78150 Le Chesnay • Tél. 01.39.23.87.87