

**Sénat : mission d'information sur les
conditions de mise sur le marché
et de suivi des médicaments**

Audition du Dr Marc GIRARD, 08/11/05

Table des matières

1. Introduction.....	3
2. “Tempête” sur l’industrie pharmaceutique mondiale.....	4
2.1. Historique.....	4
2.2. Du curatif au préventif.....	5
2.3. Conséquences.....	6
2.3.1. Sociétales.....	6
2.3.2. « Epidémiologie pour les nuls ».....	6
2.3.3. Economiques.....	7
2.3.4. Information.....	7
2.4. Perspectives.....	7
3. Expertise.....	9

1. Introduction

Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les Parlementaires, permettez-moi de documenter brièvement au titre de quelle compétence je me présente devant vous aujourd'hui :

- ❖ avec une expérience de consultant inhabituellement ample de la pharmacie industrielle : de la phase I à la visite médicale (normalement chasse gardée des commerciaux), en passant par le réglementaire (habituellement réservé aux pharmaciens) ;
- ❖ avec une expérience « en négatif » liée aux missions judiciaires, puisque j'ai été clairement missionné pour autopsier les failles sinon du système (malheureusement encore bien vivant), du moins : les cadavres du système...
- ❖ avec une vie antérieure de mathématicien « pur » (équations aux dérivées partielles), c.-à-d. une formation d'obsessionnel de la preuve et une pratique peu impressionnable des chiffres et du dénombrement.

Conforme à l'analyse des parlementaires américains et britanniques, cette expérience atypique me conduit à incriminer en premier lieu **l'incompétence**, plus que la corruption et, dans un article récent que certains d'entre vous connaissent (doc. 1), j'ai parlé de la « sidération intellectuelle » qui prévaut dans l'industrie pharmaceutique : l'argent, le plus souvent, ne vient que dans un second temps, pour dissimuler les conséquences de l'incompétence. L'argent, néanmoins, peut contribuer à **promouvoir l'incompétence**, soit en aidant à la sélection et à la promotion d'experts incompetents (et donc manipulables), soit en amenant des experts indubitablement compétents à s'aventurer hors de leur domaine de compétence – stratégie aisément documentable de l'industrie pharmaceutique par les temps qui courent.

Cette situation est d'autant plus préoccupante que, par opposition à la physique, la chimie ou la biologie, la recherche clinique est le domaine des « données molles », à savoir des données qui requièrent l'interprétation d'experts pour prendre sens : le risque est grand, dans ces conditions, pour les non-experts, d'être mystifiés.

J'aimerais donc introduire le débat dans une perspective méthodologique intégrée, qui me permettra au passage de répondre déjà à certaines des questions posées, sachant que si le temps me manque ensuite, je ne manquerai pas d'adresser à la commission une réponse écrite circonstanciée à toutes les questions qui seraient restées en suspens.

Ainsi, dans cet éparpillement des compétences propre aux affaires médicamenteuses aujourd'hui, vous rencontrerez des experts de tolérance qui, ayant documenté les risques d'un produit, considèrent l'efficacité comme allant de soi ; vous trouverez inversement des méthodologistes chevronnés qui, après avoir démontré que les études d'efficacité ne valent rien, supposeront qu'heureusement, le médicament est bien toléré ; vous rencontrerez des épidémiologistes qui vous expliqueront que le traitement de 500 patients pendant 5 ans permet d'éviter un accident grave, sans considération pour le coût des 499 patients traités pour rien. **La question de savoir**

s'il existe sur le marché des médicaments inefficaces, dangereux et coûteux risque de n'être jamais posée, alors qu'elle est cruciale.

Dans les contraintes du temps qui m'est imparti, je serai forcé d'énoncer l'essentiel en limitant le niveau des preuves fournies : mais je vous prie de considérer que, dans le propos qui va suivre, il ne sera aucune allégation qui ne pourrait être précisément documentée par des preuves objectives – et que je tiendrai à votre disposition le cas échéant.

2. "Tempête" sur l'industrie pharmaceutique mondiale

2.1. Historique

Durant longtemps, la dénonciation des travers – réels ou supposés – de l'industrie pharmaceutique avait été le fait de groupes idéologiquement ou sociologiquement marqués : tenants des médecines « douce » ou homéopathique opposés à la « chimie » et à l'allopathie, post-soixante-huitards en rupture avec le capitalisme (Karsenty sur les trusts du médicament), cadres de l'industrie pharmaceutique en délicatesse avec leurs anciens employeurs (Pradal, dans les années 1970). Or, une tendance frappante se confirme depuis quelques années : **l'épicentre d'une critique d'autant plus acerbe qu'elle est cette fois rigoureusement documentée se situe désormais au cœur même de l'institution médicale, via notamment les plus éminentes des revues internationales.** Je vous en donne quelques exemples :

- ❖ BMJ (doc. 2)
- ❖ Lancet (doc. 3) qui dénonce la corruption de la FDA, alors que pour tous les spécialistes du médicament moderne, cette administration a été le modèle – la cathédrale : ravageante, la situation pour nous aujourd'hui est un peu comme si un prêtre intégriste se voyait démontrer que la Vierge n'était qu'une fille de joie...
- ❖ Le livre de M. Angell, qui a assumé durant des années la fonction d'éditeur en chef de la première revue médicale mondiale, le *New England Journal of Medicine* et qui se livre inventaire impitoyable du monde pharmaceutique (firmes, administrations sanitaires, experts, lobbies). Pour rester dans l'ordre de la métaphore, c'est un peu comme si le *Journal officiel* se mettait à publier des éditoriaux dénonçant la corruption des Parlementaires...

De ce débat déjà ancien, l'on n'a pratiquement rien entendu en France : c'est sous la pression des tout derniers événements (l'affaire Vioxx) que la situation a fini par se révéler et il est patent que, dans notre pays, les autorités, leurs experts et l'ensemble de la presse font tous leurs efforts pour accréditer qu'ils gardent la situation en main et que les événements récents ne remettent rien de fondamental en cause. On commence même d'entendre que l'affaire Vioxx n'aurait été qu'une fausse alerte. De même, la France est à ma connaissance le seul pays développé où les experts

unanimes essaient de résister au constat pourtant désastreux des dernières études sur le traitement hormonal de la ménopause.

Il découle de ces circonstances une conséquence importante pour votre mission parlementaire : à savoir que si vous limitez vos auditions au personnel habituel de la pharmacie industrielle (l'autorité sanitaire et ses experts, les instances académiques, universitaires ou professionnelles, les journalistes accrédités), vous risquez de ne pas apprendre grand chose de ceux-là mêmes qui ont tout fait pour préserver notre pays d'un débat qui faisait rage partout ailleurs depuis déjà de longues années. Au passage, qu'il me soit permis de dire mon admiration pour le Sénateur Autain qui, malgré une désinformation massive et facilement documentable, est parvenu à percevoir la gravité sans précédent du problème.

2.2. Du curatif au préventif

Comment en est-on arrivé là ? Ce qui a fondamentalement changé, c'est que sous couvert de « prévention », les experts de l'industrie pharmaceutique et de l'administration sanitaire (qui sont le plus souvent les mêmes [*Le Monde*, 05/01/05]) sont parvenus à faire tomber les limites naturelles du marché pharmaceutique – à savoir la maladie : cela ne viendrait à personne l'idée de prendre un anti-migraineux s'il n'a pas la migraine, ou un anticancéreux s'il n'a pas de cancer.

C'était un coup de génie d'avoir inventé qu'à partir de la ménopause, les femmes – toutes les femmes – étaient justiciables d'un traitement hormonal substitutif : mais ça limitait la cible commerciale au sexe féminin et à la tranche d'âge au-dessus de 50 ans. Par rapport à une aussi regrettable restriction, ce fut un beau progrès que d'inventer une infection virale menaçant tout à chacun, garçons et filles du berceau à la tombe : mais on ne pouvait quand même pas recommander une injection vaccinale à chaque jour (même en multipliant arbitrairement les rappels selon un schéma franco-français quasi unique au monde). Les hypocholestérolémiants ont enfin surmonté l'obstacle puisqu'ils imposent des doses quotidiennes que l'on peut même augmenter, un traitement à vie, et chez presque tout le monde : sous prétexte des bénéfiques cardio-vasculaires présumés des statines, on invite désormais les gens à prendre ces produits même à cholestérolémie normale et on trouve désormais de ces médicaments *en vente libre* dans certains pays...

Même Vioxx, médicament à visée curative s'il en fût, ne doit son succès commercial qu'à un argument de prévention.

Cette situation a conduit à un effondrement des garanties traditionnelles, en médecine, de l'expérience et de l'observation : aucun marketing n'était capable de faire un *blockbuster* avec un antibiotique qui fait vomir la moitié des patients, ou auquel on est constamment obligé de substituer un autre antibiotique au retour des résultats bactériologiques post-traitement. Il n'en va pas de même avec la prévention des fractures ostéoporotiques, des accidents cardio-vasculaires (facteur de risque) et même des maladies infectieuses, par rapport à laquelle l'expérience et l'observation sont purement et simplement inopérantes.

Ainsi déportés de leur compétence naturelle et de ses garanties traditionnelles (expérience, observation), les médecins sont devenus totalement dépendants d'une

information qui, de plus, leur est quasi exclusivement distillée par l'industrie pharmaceutique et qui tourne autour de concepts qui ne font pas partie de leur formation (statistiques, recherche clinique, épidémiologie). Les médecins sont devenus captifs d'une information qu'ils ne maîtrisent pas réellement – et que bien peu de gens, en France, maîtrisent. Certains d'entre vous ont peut-être assisté à ce débat télévisé pitoyable où l'éminent hospitalo-universitaire qui m'était opposé a fini par proférer sans sourciller « ne pas connaître les chiffres, mais savoir qu'ils ne sont pas significatifs » : comment « savoir » quoique ce soit sur des chiffres si l'on ne les connaît pas ?...

Ce constat dramatique a été largement confirmé par les récentes Commissions parlementaires américaine et britannique : si l'on peut s'attendre à ce que, comme toute industrie, la pharmacie cherche à maximiser ses bénéfices, le système a néanmoins prévu des verrous de sécurité, à savoir les administrations sanitaires d'une part, les prescripteurs d'autre part. Or, par carence et même incompétence, ces deux verrous n'ont jamais fonctionné (doc. 4-5).

2.3. Conséquences

2.3.1. Sociétales

- ❖ Ménopause : l'administration allemande a évoqué le spectre de la « thalidomide » pour qualifier le drame sanitaire consécutif au traitement irresponsable des femmes ménopausées.
- ❖ Les doc. 6-7 permettent de quantifier les conséquences de la campagne vaccinale contre l'hépatite B : quoique les courbes ici montrées aient, apparemment, fait sursauter l'ancien Ministre de la santé, j'attends toujours la moindre réfutation sérieuse de leur portée.

Ce qui a changé, finalement, c'est qu'aujourd'hui, les drames sanitaires qui succèdent à celui du sang contaminé, loin de concerner au maximum quelques centaines de sujets plus ou moins particularisés par une maladie censément grave, menacent tout un chacun et ses proches : soi, son conjoint, ses enfants, ses parents, ses frères et sœurs, ses amis. Tout le monde.

2.3.2. « Epidémiologie pour les nuls »

A l'instar de la série justement célèbre d'ouvrages sur l'informatique, une expérience d'épidémiologie élémentaire peut être réalisée par n'importe quel profane pour prendre la mesure du bouleversement sanitaire occasionné par la généralisation de la vaccination contre l'hépatite B.

Voici dix à quinze ans, « à la louche », on dénombrait en France entre 30 000 et 60 000 sclérosés en plaques. Avec un effectif de généralistes proches de 100 000 (données de l'Ordre Nationale des médecins) pour ne rien dire des spécialistes, cela signifiait que certains médecins pouvaient n'avoir *jamais* rencontré un sclérosé en plaques dans leur vie professionnelle. Or, aujourd'hui, tout un chacun – la moindre femme de ménage, le charcutier du coin, le plombier, la concierge – connaît dans son entourage proche ou moins proche *plusieurs* cas de SEP... En épidémiologie, quand la fréquence d'une pathologie évolue de façon aussi spectaculaire, on cherche

le facteur exogène susceptible d'être associé à une telle évolution : il est difficile d'en reconnaître un autre que la campagne de vaccination lancée par Ph. Douste-Blazy en septembre 1994.

Autre expérience épidémiologique « pour les nuls ». Depuis le tout début, les responsables sanitaires français ont soutenu que l'essentiel des SEP notifiées après vaccination étaient simplement le « bruit de fond » attendu dans une population exposée comportant un nombre élevé de femmes jeunes (infirmières, aides-soignantes...) Or, la consultation d'un rapport périodique de tolérance de contraceptif oral et qui concernait l'effectif considérable de 70 millions d'années-femmes nous a permis de vérifier que l'on n'y retrouvait *aucune notification* de scléroses en plaques. En pharmacovigilance, quelque chose que l'on n'entend que dans des circonstances bien spécifiques n'est pas un « bruit de fond », mais un **signal** hautement suggestif d'une **alerte**.

Enfin, je vous rappelle que l'AFSSAPS tient toujours quasi confidentielle l'existence d'une cohorte de 800 SEP pédiatriques, exception française là encore pour une pathologie dont les médecins parmi vous savent très bien qu'elle ne frappe qu'exceptionnellement l'enfant, surtout à des âges aussi atroces que 2 ans.

2.3.3. Economiques

Sur la base de courbes montrées en doc. 6 et du prix exorbitant de chaque dose de vaccin, il est facile de reconstituer que, en coût direct et indirect, le vaccin contre l'hépatite B doit rendre compte à lui seul de la moitié du déficit de l'assurance maladie.

2.3.4. Information

Ceux qui tirent profit des bénéfiques pharmaceutiques ont besoin d'autre chose que la maladie pour convaincre les gens en parfaite santé de s'exposer à des médicaments : **cet autre chose, ce sont les médias**. Cette désinformation massive exercée sur le public, avec ses conséquences iatrogènes et économiques patentées, représente, à l'évidence, une question qui ne peut manquer d'interpeller les Parlementaires.

2.4. Perspectives

Ce constat étant établi, l'administration et ses experts affectent de maîtriser le processus et d'y apporter les solutions idoines : faiblesse des effectifs traités lors des essais cliniques et nécessité de développer les études post-marketing.

- ❖ Soutenu même par les plus critiques de l'institution (Debré, Even), l'argument des petits effectifs en cours de développement a l'avantage de préserver la crédibilité du système, mais l'inconvénient d'être démenti par l'expérience. En plus de 20 ans de pratique, je n'ai *jamais* eu connaissance d'une toxicité assez significative pour menacer la vie d'un médicament (ou la tranquillité de son fabricant) qui n'ait été, et largement, prévisible depuis les phases précoces du développement.

- ❖ Ceux-là qui promeuvent, en antidote, « les études après commercialisation » affectent d'oublier que ce pseudo-remède est aussi ancien que la pharmacie moderne et qu'on a déjà eu l'occasion d'en apercevoir les ratages.
 - L'une de ces remarquables études a permis de débloquent l'enregistrement de la dexfenfluramine aux USA, avec les résultats que l'on sait un an plus tard, attestant s'il en était besoin les compromissions de ladite étude – largement documentables sur demande : or, les responsables de cette étude catastrophique sont précisément ceux mis aujourd'hui en avant par les responsables de l'AFSSAPS pour garantir l'intérêt des études post-marketing, et incluent un futur directeur de la DGS et un vice-président alors en exercice de la Commission nationale de pharmacovigilance...
 - En tout état de cause, qui n'aperçoit le vice d'un système où lesdits experts conditionneront l'enregistrement d'un médicament à la réalisation – pour des sommes souvent colossales – d'études après commercialisation menées... dans les officines mises en place et gérées par ces mêmes experts de l'administration ? Il faut vraiment que la question des conflits d'intérêt soit congénitalement inaccessible à l'esprit catholique et latin pour que, la bouche en cœur, les responsables de l'administration sanitaire française osent formuler d'aussi indécentes propositions (doc. 1)

3. Expertise

A l'évidence, la situation ainsi décrite appelle un renforcement des procédures pour sanctionner les experts défaillants. Mais se pose aussi la question *de la protection* de l'expert qui, dans des affaires d'une telle ampleur, ne peut manquer de déplaire... du moins s'il fait correctement son travail. Le statut de l'expert s'améliorera significativement lorsque les politiques s'apercevront que les plus fiables sont, comme par hasard, **les moins politiquement corrects** : expertise et politique sont deux métiers distincts – dont l'un tient à l'intransigeance tandis que l'autre vaut par une aptitude au compromis – et rien n'est pire que l'expert qui biaise ses évaluations de ce qu'il anticipe du désir des politiques.

Par rapport à la situation de l'an dernier où j'avais jugé bon d'alerter les parlementaires (doc. 8) sur la situation de non-droit où je me trouvais acculé en raison des procédures enclenchées à mon encontre à la demande des fabricants – privé de statut juridique, du droit de défendre ma réputation, menacé dans mon droit au travail –, les pressions exercées sur moi se sont encore accrues puisque certains magistrats n'ont même plus besoin d'être sollicités par les fabricants pour s'en prendre à moi et que l'un d'entre eux, du Pôle santé, a même cru bon, récemment, de me faire savoir que les mesures de rétorsion prises à mon égard venaient de « là-haut ». A l'heure actuelle, pour ne prendre que cet exemple, les refus de paiement de l'administration française pour des expertises exténuantes d'ores et déjà remises s'élèvent à plus de 200 000 € et je me suis trouvé ces derniers mois acculé à la nécessité d'hypothéquer les modestes biens personnels que mon épouse et moi avons acquis au cours d'une vie de travail. Ainsi, en l'espace de cinq petites années de missions *judiciaires*, l'expert qui se tient devant vous aujourd'hui est devenu un homme véritablement *harcelé* au sens pénal du terme.

Mais j'ai trop de respect à l'égard des Parlementaires ici présents pour les déporter vers l'exposé d'un drame personnel. La pertinence du rappel précédent, validé par une expérience personnelle facilement documentable, tient précisément à la portée éminemment *politique* de l'histoire. A l'étranger, les parlementaires ont mis au point une législation sur le *whistleblower*, qui est en fait une loi sur le délateur : lorsqu'un employé brise l'omerta et révèle à l'autorité les abus qu'il a observés, il est immédiatement pris en charge par le système, strictement protégé et, dans certains pays comme les USA, il touchera même un pourcentage sur les sommes dont il aura permis la réintégration dans les caisses de l'Etat. Or, alors que l'on aperçoit immédiatement les risques d'un tel système, à savoir l'éventualité d'une simple malveillance d'un employé à l'égard de son employeur, on voit que le législateur a néanmoins assumé cet inconvénient patent tant il apparaît crucial désormais de briser les réseaux d'intérêt et la loi du silence qui prévaut dans le monde des affaires. A l'inverse, en France, l'expert judiciaire n'est pas un délateur : il est assermenté et obéit à un mandat public. Et nonobstant qu'il lui faut déjà pour ce faire un certain courage, dans la mesure où, par rapport à un milieu technologique étroit, l'instance qui le mandate ne lui offre absolument aucune protection contre les représailles de ses homologues et de ses clients, la situation qui vous est décrite va encore plus loin, puisque l'on voit certaines des plus hautes autorités judiciaires, en convergence objective avec les fabricants pourtant visés par les procédures,

s'acharner sur l'expert judiciaire au point de l'acculer au désespoir et à la ruine. Il y a là, Mesdames et Messieurs les Parlementaires, une situation gravissime, éminemment anormale qui appelle, et de toute urgence, l'intervention du législateur.

Annexe : pièces fournies

Un état de « sidération intellectuelle »

Doc. 1 : Les Echos, 27/09/05, p. 19

"Tempête sur l'industrie pharmaceutique mondiale »

Doc. 2 : BMJ, 16/11/02 (page de couverture)

Doc. 3 : Lancet, 21/08/04, p. 638

Les verrous de sécurité : administration sanitaire, prescripteurs

Doc. 4 : Moniteur des pharmacies, 18/12/04, p. 10

Doc. 5 : Dépêche APM-Reuters, 14/11/02

Conséquences en termes de santé publique

Doc. 6 : Données de la CNAM (prise en charge en affection longue durée)

Doc. 7 : Med Hypotheses 2006 ; 66 : 84-86 avec traduction en français

Protection de l'expert

Doc. 8 : lettre du Dr Girard aux Parlementaires (nov 2004)

Judiciarisation

- ❖ compétence de l'expert : doc. 9 (Jurisclasseur Environnement, 04/04 : 9-11)
- ❖ inégalité des armes : doc. 10 (Recueil Dalloz, 2005 ; n° 38 : 2620-1)

« Innovation » thérapeutique

Doc. 11 : Moniteur des pharmacies, 12/04/03 (p. 39), 15/02/03 (p. 49), 11/10/03 (p. 47), 15/04/04 (p.51)

Principe de précaution

Doc. 12 : Experts sept 2001 : p. 19-26

Liens d'intérêt

Doc. 13 : audition publique de novembre 2004 sur la vaccination