

Médicaments : le dilemme du bénéfice-risque

Pourquoi autant de médicaments à risques sont-ils sur le marché ? Comment un médicament est-il jugé assez efficace pour que le poids des bénéfices sur la santé l'emporte ? Renforcer le système de pharmaco-vigilance est-il suffisant ? Les réponses avec David Zavaglia, docteur en biologie cellulaire et moléculaire.

Par David Zavaglia

Rédigé le 09/02/2011, mis à jour le 11/02/2011

CLIQUEZ ICI POUR ACTIVER ADOBE FLASH PLAYER

Médicaments : le dilemme du bénéfice-risque

- **Pourquoi autant de médicaments "dangereux" sont-ils sur le marché ?**

David Zavaglia : "Je ne vais pas revenir en détails sur les problèmes liés à chaque médicament et je n'ai pas la prétention d'expliquer complètement comment on a pu en arriver là. Mais je voudrais donner quelques pistes pour comprendre pourquoi on retrouve sur le marché des produits soit peu efficaces, soit un peu dangereux, soit les deux.

"Suite à l'**affaire du Mediator®**, le gouvernement a indiqué que **77 médicaments étaient sous surveillance renforcée**, et la liste de 59 d'entre eux a été publiée sur le site de l'Agence

française de sécurité sanitaire des produits de santé. On y trouve des molécules classiques, des vaccins, des médicaments anciens et d'autres très récents. Et aujourd'hui on estime que le bénéfice pour la santé qu'ils apportent n'est peut-être pas suffisant par rapport au risque d'effets secondaires nocifs."

- **Pour bien comprendre ce rapport bénéfices-risques, il faut rappeler tout le processus que doit suivre un médicament avant d'arriver sur le marché...**

David Zavaglia : "Oui c'est indispensable. Et c'est un processus très long, il peut se passer de 10 à 12 ans entre l'identification d'une molécule intéressante et sa mise sur le marché. Et cela coûte de plus en plus cher, aujourd'hui le développement d'un nouveau médicament, c'est facilement 800 millions d'euros ou plus. Donc pour les sociétés pharmaceutiques c'est dramatique si le médicament n'arrive pas sur le marché, ou s'il est retiré.

"En général, les labos commencent par tester des milliers de molécules par jour jusqu'à ce qu'on tombe sur un "hit", une molécule qui a un effet. Ensuite il faut passer aux tests sur les animaux, pour confirmer l'efficacité et mesurer la toxicité du produit. Mais ces tests ne peuvent pas tout prédire, l'obésité chez la souris restera toujours différente de l'obésité chez l'homme. Donc le seul moyen de trancher est de passer aux **essais cliniques chez l'homme**.

"Puis les essais se déroulent en 3 phases. D'abord la phase 1 qui se déroule sur un petit nombre de volontaires sains, pour étudier comment le produit diffuse dans le corps et s'il n'y a pas de réactions négatives graves. Ensuite vient la phase 2, cette fois sur un nombre limité de malades, pour tester l'efficacité du médicament, la dose optimale et observer une éventuelle toxicité."

- **Mais c'est uniquement la dernière phase qui scelle le destin du médicament ?**

David Zavaglia : "Oui c'est la phase essentielle. Cette fois on le teste sur des centaines ou des milliers de patients. On le teste par rapport à un **placebo** ou traitement de référence. Et c'est à la fin de ces essais qu'on mesure la balance bénéfices-risques. Là, on entre dans le monde des statistiques. Car tous les médicaments ont des effets secondaires. Mais pour décider du sort d'un produit, c'est impossible de raisonner à l'échelle individuelle, il faut raisonner en termes de populations, et déterminer si le bienfait thérapeutique apporté à l'échelle d'un groupe est largement supérieur aux effets indésirables qui surviennent dans ce même groupe. Et ce n'est pas simple, car les progrès révolutionnaires sont rares, le plus souvent les nouvelles molécules n'apportent qu'un bénéfice très léger par rapport au traitement de référence.

- **Justement, comment on décrète qu'un médicament est assez efficace ?**

David Zavaglia : "Là encore c'est statistique. Et celle qui règne en maître c'est la loi binomiale et son fameux "P". Impossible à détailler ici, mais prenons un exemple. On a le groupe de patients A qui a pris le médicament et dont l'**hypertension** s'est bien améliorée, et le groupe B qui a reçu un **placebo** et dont l'hypertension s'est un peu améliorée. Et bien ce test permet de savoir si la différence entre les deux groupes est dûe seulement au hasard ou non. Et depuis longtemps la limite c'est $P < 0,05$ pour décréter : "la différence est statistiquement significative", ce qui prouve l'efficacité du médicament. Or des critiques s'élèvent depuis des années contre cela.



Découvrez le secret pour avoir de beaux abdos en 5min/jour

Des abdos en 5min/jour

"C'est compliqué, mais en fait il y a 1001 manières de jongler avec les données et montrer surtout ce qui vous arrange. D'ailleurs la revue **Prescrire** fait de très instructives lectures critiques d'articles scientifiques en démontrant comment les labos enjolivent leurs statistiques pour faire pencher artificiellement la balance bénéfices-risques. Or pour les industriels ces publications sont un argument très fort pour montrer l'efficacité d'un produit et justifier la fameuse Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

- **D'autant plus que la balance peut encore se déséquilibrer après l'AMM ?**

David Zavaglia : "Oui, l'Afssaps et son équivalent européen se basent surtout sur les essais de phase 3 pour délivrer l'AMM. Mais la surveillance ne s'arrête pas et on entre dans la phase de pharmacovigilance ou phase 4. Dans cette phase, les laboratoires et l'ensemble des professionnels de santé doivent rapporter tous les effets secondaires graves éventuels. Et là malheureusement, la balance se déséquilibre souvent en faveur des risques. Il peut y avoir des effets secondaires qu'on n'avait pas vus avant parce que les groupes dans les essais cliniques ne sont pas assez représentatifs de la diversité des patients, ou que les effets surviennent plusieurs années après. Il peut aussi y avoir des associations de médicaments qui décuplent les effets secondaires nocifs de l'un ou l'autre. Et puis il y a aussi des médicaments qui sont détournés de l'indication précise pour laquelle ils ont eu l'AMM, exemple le **Mediator®** prescrit comme coupe-faim à n'importe qui le demandant.

- **Est-ce que renforcer la pharmaco-vigilance va être suffisant ?**

David Zavaglia : "Il y a beaucoup d'annonces là-dessus, il y a notamment un nouveau plan européen qui entrera en vigueur l'an prochain. C'est bien de la renforcer, mais pas sur que cela suffise. Il reste les problèmes de lobbying, de non-indépendance de certains experts, l'Afssaps est dans la tourmente à cause de cela. Mais il y a aussi des questions de fond dans les AMM. Par exemple un nouveau médicament n'a pas besoin d'apporter un réel progrès thérapeutique, il suffit que la balance bénéfices-risques soit au moins la même que le traitement de référence, ça n'encourage pas la vraie innovation.

"Et enfin pour moi il faut renforcer la "phase 5", la phase du courage institutionnel et politique. J'avais fait une chronique sur les coupe-faim en vous présentant un article de 1997 qui indiquait déjà clairement que la famille des fenfluramines, dont fait partie le Mediator®, engendrait des effets secondaires graves. *Prescrire* avait aussi rapporté un danger, la pauvre **Dr Irène Frachon** a tenté pendant des années de lancer l'alerte mais rien avant 2010. Donc c'est comme sur un bateau, on peut mettre autant de vigies qu'on veut, si le capitaine ne les écoute pas, ça ne changera pas la situation.