

# VERS LA TRANSPARENCE DES ORGANISMES DE SANTÉ GRÂCE AU WEB?

LE 12 MAI 2011 DOMINIQUE DUPAGNE

L'Agence française du médicament expérimente un début de transparence avec la crise autour d'un traitement du diabète. Mais les atermoiements de la Commission d'autorisation de mise sur le marché sont révélateurs de la persistance de dysfonctionnements.

J'ai reçu le 22 avril un **courrier de l'AFSSAPS** m'informant d'un effet cancérigène possible de la pioglitazone (Actos®, Competact®) sur la vessie. L'information sur le fond se résumait à ce seul paragraphe :



*Des signalements récents ont conduit à envisager un lien entre une exposition prolongée à la pioglitazone et une augmentation du risque de cancer de la vessie, ce qui pourrait remettre en question le rapport bénéfice/risque de la pioglitazone en traitement chronique chez les patients diabétiques.*



## Des signalements et un doute

Ce qui était présenté comme un simple doute était assorti de la promesse d'une grande étude en cours, réalisée à partir des données de l'Assurance-Maladie et publiée dès l'été 2011. Suivaient des conseils pratiques pour les prescripteurs et leurs patients qui peuvent continuer à utiliser ce médicament jusqu'à nouvel ordre.

Mais quelles étaient donc les données brutes, les faits qui ont généré cette inquiétude ? J'ai posé la question à l'AFSSAPS. Je n'ai eu aucune réponse malgré mon insistance. Je fais pourtant partie du groupe "Généralistes référents" de l'Agence et j'ai adressé mes demandes par email à mes interlocuteurs habituels.

C'est alors que j'ai découvert que la séance de la Commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) avait été filmée, et que **la vidéo était en ligne sur le site de l'AFSSAPS**. Voici un pas vers la transparence, tel que demandée depuis plusieurs années par Prescrire, le Formindep et les autres défenseurs d'informations sanitaires moins dépendantes des lobbies.

J'ai donc regardé ces deux vidéos de 40 mn chacune. La première concerne un exposé des données scientifiques, essentiellement par des représentants de la Commission de Pharmacovigilance qui avaient émis une recommandation de suspension. La deuxième montre les débats qui ont précédé le vote et la décision finale de la Commission d'AMM. Actuellement, la Commission de Pharmacovigilance est sous la tutelle de la Commission d'AMM qui est libre ou non de suivre ses recommandations.

**La première réflexion qui vient à l'esprit concerne la richesse de ce matériel.** Que n'a-t-on pris plus tôt la décision de filmer des débats de cette commission, comme c'est le cas depuis longtemps aux USA !

Certes, la transparence est partielle car nous ne voyons pas les diapositives projetées ni les données qu'elles contiennent, mais les commentaires des orateurs sont riches d'enseignements et surtout, la vidéo traduit beaucoup mieux l'ambiance tendue de la réunion que le compte-rendu écrit avec son verbatim, **également disponible**.

Il n'existe pas réellement de doute sur l'effet cancérigène de la pioglitazone

Je découvre avec stupeur dans la première vidéo qu'il n'existe aucun doute sur l'augmentation du risque de cancer de la vessie liée à la pioglitazone. Toutes les données convergent : cancers chez le rat, effet cancérigène connu des parents chimiques de la pioglitazone, augmentation du risque de cancer de la vessie constaté dans au moins deux études. L'augmentation du risque est proportionnelle à la durée du traitement et à la dose consommée cumulée. La messe est dite, et nous sommes loin de simples signalements de cas (qui existent aussi, bien sûr). Cette augmentation du risque est de l'ordre de 50%, 270% dans l'hypothèse la plus défavorable issue de ces données. La convergence de ces éléments élimine la possibilité de cas liés au seul hasard.



La lettre que l'AFSSAPS a adressée aux prescripteurs édulcore donc la réalité scientifique du risque en laissant croire que l'affaire se résume à des observations isolées nécessitant une confirmation. J'ai d'ailleurs été abusé par cette formulation dans **un premier billet écrit sur ce sujet**.

En pratique, sachant que la fréquence habituelle du cancer de la vessie est de l'ordre de 1% sur une vie entière, la prise du médicament pourrait faire monter ce risque à 3%, et plus probablement autour de 1,5% soit 50% d'augmentation du risque.<sup>1</sup>

Ce risque cancérigène étant connu se pose la question de l'intérêt du produit et du risque à en suspendre la commercialisation. La pioglitazone n'est pas le premier médicament à être associé à un risque cancérigène. Celui-ci étant connu, il doit être mis en balance avec le bénéfice du traitement, comme c'est le cas pour le traitement hormonal de la ménopause par exemple.

## Un intérêt à démontrer

La question est clairement posée pendant le débat. La réponse est également très claire : l'intérêt de la pioglitazone dans le traitement du diabète reste à démontrer.

C'est ce qui fait dire à un membre de la commission que la pioglitazone est un hypoglycémiant et non un antidiabétique : elle soigne la glycémie mais ne combat pas les conséquences de la maladie, jusqu'à preuve du contraire. Or l'objectif fondamental d'un antidiabétique n'est pas de faire baisser le taux de sucre dans le sang, mais d'éviter les complications cardiaques, neurologiques, rénales ou oculaires de l'hyperglycémie.

Ces deux aspects : risque cancérigène quasi avéré et intérêt thérapeutique nul ou incertain de la pioglitazone, ont conduit la Commission de Pharmacovigilance de l'AFSSAPS, réunie quelques semaines auparavant, à recommander la suspension de sa commercialisation. C'est le message délivré par son représentant lors de la réunion de la commission d'AMM du 7 avril, en conclusion d'un exposé détaillé des données disponibles.

Le débat qui va suivre cet exposé est très instructif (deuxième vidéo sur le site de l'AFSSAPS, il n'est pas possible de faire des liens directs vers les vidéos).

## On prend les mêmes et on recommence

Première surprise, les acteurs principaux de ce débat sont également ceux qui étaient

impliqués dans les décisions concernant le Mediator, qui ont de nombreux liens avec l'industrie pharmaceutique, et dont certains ont parlé d'**Irène Frachon** en terme peu flatteurs dans des échanges d'emails. Je ne développerai pas ce point, à rapprocher de **l'actualité récente**.

## De curieux arguments

Deuxième surprise, les arguments qui viennent appuyer la non-suspension de la pioglitazone, contre l'avis de la Commission de Pharmacovigilance, sont assez étonnants :

Certains diabétologues ne prescrivent pas ce produit jugé sans intérêt, mais d'autres le considèrent comme indispensable chez certains patients.

Suspendre le produit avant le résultat attendu "de la plus grande étude mondiale" sur le sujet, française de surcroît, ne serait pas positif pour l'image des autorités de santé françaises.

Si l'on en croit les études disponibles, les cas de cancers induits par la pioglitazone sont peu nombreux sur une période courte (moins de 10 cancers supplémentaires pour 100 000 patients traités par pioglitazone d'après l'expert) donc rien ne presse.

Voici un exemple significatif de communication favorable au maintien de la pioglitazone :

## Les autres médicaments sont pires

L'argument le plus étonnant développé par les experts favorables au maintien de la pioglitazone est sans doute celui-ci :



***Si l'on suspend la pioglitazone, elle risque d'être remplacée par d'autres médicaments susceptibles d'être plus dangereux pour les patients.***



Voici un extrait du compte-rendu écrit de la séance. L'expert confirme que les éléments disponibles orientent vers une suspension de l'AMM du produit, mais pense qu'il est urgent d'attendre...

*"Il faut distinguer deux aspects dans le débat. Premièrement, disposons-nous d'informations importantes qui orientent notre décision vers une suspension de la pioglitazone ? Il me semble que la réponse à cette question est affirmative. Le deuxième aspect est celui de l'immédiateté*

de la suspension. Le groupe de travail Diabète a été sollicité pour débattre de l'effet d'une suspension immédiate. Il nous a semblé que prendre une décision sans attendre la conclusion d'une étude que nous avons demandée compromettrait la crédibilité de la France vis-à-vis de l'Europe.

D'autre part, si l'on écarte l'avis de ceux qui ne prescrivent jamais de pioglitazone et l'avis de ceux pour lesquels la pioglitazone est irremplaçable, on peut considérer que le retrait de la pioglitazone provoquerait un report de prescription. La plupart des patients auxquels est prescrite la pioglitazone reçoivent déjà de la metformine ou ne la tolèrent pas.

Le report ne peut donc s'effectuer sur la metformine. Il portera sur les sulfonyles, qui ont causé la mort de plus de patients que d'autres produits, sur les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, dont on sait que l'efficacité est moins grande que les problèmes digestifs qu'ils engendrent, et qui sont considérés comme des médicaments à la marge, et sur les agonistes du GLP1 et les inhibiteurs de la DPP4, médicaments actuellement sous surveillance.

Si nous suspendons immédiatement la pioglitazone, avant même toute décision européenne, nous orienterons les prescriptions sur les agonistes du GLP1 et les inhibiteurs du DPP4, dont on pourrait apprendre, au cours des prochains mois, qu'ils génèrent des pancréatites, des tumeurs du pancréas et des tumeurs de la thyroïde. Notre décision pourrait donc nous être reprochée. Pour ces raisons, notre groupe de travail a estimé inutile de prendre une décision avant que n'intervienne la décision européenne et la publication de l'étude de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM).”

Il se trouve tout de même (heureusement ?) un autre expert pour répondre :



**Je n'entends ici que des commentaires qui tiennent compte du contexte extérieur, notamment de l'Europe, alors que nous sommes chargés de ne considérer que les faits. Or il y a une accumulation de preuves des risques induits par la pioglitazone. M. Marzin, et c'est là le plus important, a souligné que la pioglitazone est un promoteur et que trois mois d'exposition suffisent à l'apparition d'une tumeur. Si ceci est exact, il n'est pas acceptable de laisser des patients être exposés plus longtemps à la pioglitazone. Les preuves des risques, qui ne me semblent pas être compensées par des arguments en faveur du bénéfice de la pioglitazone, sont suffisantes pour que nous prenions une décision aujourd'hui.**



Il ne sera pas écouté lors du vote final, majoritairement favorable à la poursuite de la commercialisation de la pioglitazone.



Je n'insiste pas plus sur le fond et je ne commenterai pas le débat. À partir des vidéos complètes ou du compte-rendu, n'importe quel étudiant en médecine de 5ème année ou patient disposant d'un bagage scientifique est à même de comprendre le problème et de se faire une idée correcte de la situation. Il manque juste une copie des diapositives projetées pendant la réunion. Je me permets tout de même d'ajouter que l'étude de la CNAM ne règlera en rien le problème : soit elle confirme le risque, et on aura perdu trois mois. Soit elle n'est pas en faveur du risque, mais ses limites (étude retrospective non randomisée) ne permettront pas d'affirmer l'absence de risque face aux données convergentes actuelles.

## L'AFSSAPS doit faire sa révolution 2.0

Je voudrais maintenant prendre ma casquette "**Médecine 2.0**", et faire quelques remarques générales qui commencent par des questions.

À quel moment a-t-on pris l'avis des principaux intéressés, les patients ? Sont-ils d'accord pour continuer à prendre un médicament qui augmente leur risque de cancer ? Est-il acceptable de ne pas les informer de ce risque ?

À quel moment a-t-on pris l'avis des prescripteurs les plus nombreux, les généralistes ? Pourquoi parle-t-on uniquement pendant la réunion d'un groupe de diabétologues, surtout si c'est pour n'apporter que du vécu subjectif ?

**Pourquoi se sent-on toujours obligé en France de prendre des décisions pour les autres** : faites-ci, faites-cela, ne faites pas ceci... Pourquoi présume-t-on toujours que le patient et le prescripteur forment un couple d'irresponsables à qui il faut absolument dicter une conduite par des recommandations, des protocoles, des décisions binaires (retrait/maintien).

Nous sommes désormais dans un monde connecté, où chacun s'il le désire, peut accéder à des informations illimitées, pourvu qu'elles soient mises en ligne. Ce qui compte, c'est que l'information soit disponible.

Comme cela a été relevé pendant la séance par plusieurs intervenants, chaque médecin mais surtout chaque patient est unique. Comment peut-on imaginer qu'une décision binaire soit la bonne pour chaque patient ? C'est tout simplement impossible.

Cette nouvelle gestion de crise est très instructive. La Commission d'AMM de l'AFSSAPS n'a pas pris la mesure de la mutation en cours de la société de l'information. Son devoir fondamental n'est plus la production de décisions, comme le dit à tort son président, mais l'analyse de l'information, sa synthèse et sa mise à la disposition de tous. La décision elle-même n'est que l'aboutissement de ce processus et n'est pas toujours indispensable.

Au XXème siècle, il n'était pas question techniquement de permettre à chacun d'accéder aux dossiers sanitaires. Le fonctionnement de l'AFSSAPS était donc hérité d'une longue



tradition jacobine : le citoyen délègue la recherche d'information à une élite, à un groupe d'experts qui vont décider ce qui est bien ou mal.

Faute de pouvoir diffuser simplement et économiquement une information exhaustive, seule la décision est portée à la connaissance du public. C'est ce que l'on constate avec la lettre adressée par l'agence à tous les prescripteurs.



À l'heure d'un internet banalisé et accessible quasiment à tous, ce fonctionnement obsolète n'est plus acceptable. La diffusion de l'information ne coûte quasiment plus rien. L'empowerment<sup>2</sup> progressif du patient (mais aussi du prescripteur) ne permet plus de les tenir à l'écart des informations sources. Chacun est en droit de vouloir se forger sa propre opinion, sans être dépendant de l'accès aux données par un guichet qui les interprète et les libère au compte-goutte. Cette élaboration d'opinion peut être confiée à des tiers, mais des tiers librement choisis : les apomédiaires.<sup>3</sup>

## Informier le public

Nous ne sommes pas demandeurs de décisions qui nient notre intelligence, mais d'informations précises qui nous permettent de diriger notre vie et notre santé comme nous l'entendons. Les seules limites acceptables à cette liberté sont sociétales et économiques : nous ne devons pas mettre en danger la santé de nos concitoyens par nos comportements ni prétendre grever excessivement les budgets sociaux à notre bénéfice exclusif.

Les journalistes, dont c'est le métier, et les réseaux d'informations qui émergent sur internet, permettent de diffuser largement les synthèses, analyses et mises en perspectives de l'information sanitaire. Ce phénomène touche aussi bien les prescripteurs que les patients.

Le rôle d'une agence comme l'AFSSAPS est de protéger et d'éclairer le public et émettant des synthèses et des opinions, **toujours associées à l'information brute**. La prise de décisions arbitraires devrait à terme constituer l'exception. Dans un avenir lointain, je ne serais pas surpris que la notion même d'AMM disparaisse au profit d'une simple information du public sur les risques et inconvénients liés à chaque produit.

Dans cet esprit, voici ce qu'aurait pu être la communication d'une Commission d'AMM 2.0 qui aurait d'ailleurs vocation à porter un autre nom (c'est l'esprit qui compte, n'ayant pu obtenir le dossier scientifique, j'ai pu commettre des erreurs sur le fond).



***La commission d'AMM s'est penchée le 7 avril sur la pioglitazone, médicament destiné au traitement du diabète non insulino dépendant. Il s'agissait d'évaluer le risque de cancer de la vessie qui serait augmenté par la prise de ce médicament.***

**Les 10 membres<sup>4</sup> de cette commission ont auditionné le 4 mars les experts du dossier et le laboratoire Takeda qui commercialise la pioglitazone. L'ensemble des auditions et des documents cités ou présentés a été mis en ligne sur le site de l'agence (texte et vidéo).**

**La Commission d'AMM s'est de nouveau réunie le 7 avril<sup>5</sup> pour auditionner des représentants de patients, de prescripteurs, et différentes personnes qualifiées susceptibles d'éclairer la réflexion des commissaires. Ceux-ci ont ensuite poursuivi leur discussion seuls. L'enregistrement de ces auditions et de la discussion finale sont disponibles sur le site de l'agence.**

**À la lumière des éléments disponibles portés à leur connaissance, les commissaires ont réalisé la synthèse suivante :**

**Des éléments convergents rendent hautement probable une augmentation du risque de cancer de la vessie chez les patients traités par pioglitazone. Une étude en cours réalisée à partir des données de l'assurance maladie permettra d'en savoir plus cet été, mais le dossier actuel est suffisant pour considérer prendre ce risque au sérieux.**

**La quantification du risque est difficile. Les données suggèrent une augmentation du risque comprise entre 50 et 300%, c'est à dire que le risque de cancer de la vessie, de l'ordre de 1% dans la population générale, augmenterait à 1,5%, voire 3% en cas de traitement par pioglitazone. Ces chiffres sont des projections statistiques et ne correspondent pas à un décompte de cas réels.**

**Comme toujours dans cette situation, la révélation de ce risque doit être mise en balance avec le bénéfice que la pioglitazone apporte aux diabétiques. Les études scientifiques disponibles ne sont pas en faveur d'une action significative de la pioglitazone sur les risques de complications liées à l'augmentation de la glycémie. La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé a réévalué la pioglitazone et considéré que ce produit n'apportait pas de service médical supplémentaire par rapport aux autres médicaments du diabète.**

**Dans ces conditions, l'usage de la pioglitazone chez le diabétique ne paraît pouvoir se justifier que dans les situations exceptionnelles d'impasse thérapeutique, après avoir informé le patient du risque encouru. La Commission d'AMM recommande au directeur de l'AFSSAPS de prendre les décisions suivantes**

**Sur chaque ordonnance initiale prescrivant de la pioglitazone, le prescripteur devra indiquer "avertissement remis ", matérialisant la remise à son patient d'une copie de ce communiqué.**

**Sur chaque boîte de produit, dans un délai de 4 mois, la notice devra contenir un encadré ou un texte "Informations importantes sur le risque de cancer de la vessie". Ce texte indiquera : "Des éléments concordants laissent penser que ce médicament augmente le risque de cancer de la vessie. Parlez-en avec votre médecin ou lisez la synthèse disponible à cette adresse (lien internet et Flashcode<sup>6</sup> ).**



Il me semble que ce type d'action ou de communication va plus dans le sens de la démocratie sanitaire, de l'empowerment du patient et du prescripteur ainsi que d'une circulation fluide de l'information.

Article initialement publié sur **Atoute**.

Photo Flickr CC BY-NC par **W\_PeacePlusOne**, CC BY-NC-ND par **Ludovic Coquin**, CC BY-NC par **Gatis Gribusts** et CC BY-NC-SA par **Povilas.Baranovas**.

1. En fait, la pioglitazone a besoin, pour favoriser le cancer de la vessie, d'un autre agent qui va permettre l'apparition de cellules cancéreuses : fumée de cigarette, vapeurs de solvants et peintures, infections urinaires chroniques. La pioglitazone va favoriser la naissance



d'une tumeur à partir de ces cellules, on parle d'action "promotrice". La quantification exacte du risque, notamment pendant un traitement de plus de 10 ans, est impossible. Il n'est pas absolument exclu qu'il puisse être plus important que les 3% constatés pendant une exposition limitée à quelques années. Parue après la réunion, une **nouvelle publication** d'origine italienne évalue l'augmentation du risque à 470% [↔]

2. Empowerment est un mot qui n'a pas actuellement de traduction française satisfaisante, et qui signifie "augmentation de la capacité de l'individu à être un acteur éclairé de sa fonction sociale et de sa vie en général". J'ai proposé le mot *empuissance*. Ce concept est un pilier de la Médecine et de la Santé 2.0. [↔]

3. L'apomédiaire, **pour Eysenbach**, est un interlocuteur distant à qui nous accordons notre confiance pour nous informer dans divers domaines éloignés de notre compétence. [↔]

4. Je pars du principe que la décision a été enfin prise de séparer la fonction de commissaire de celle d'expert. La commission est composée de 7 médecins, 1 pharmacien, 1 sociologue et 1 biostatisticien, libres de tout conflit d'intérêt financier et si possible intellectuel depuis au moins 5 ans, et qui se sont engagés à ne pas travailler comme consultant après leur fonction. Ce sont des magistrats professionnels de l'évaluation sanitaire, recrutés après au moins 20 ans de carrière professionnelle. Des déclarations récentes du directeur de l'AFSSAPS (Dominique Maraninchi) laisse penser que cette idée fait son chemin. [↔]

5. Il est nécessaire de laisser un mois entre les deux étapes pour permettre à la société civile de préparer sa réaction aux auditions des experts et des laboratoires. Le principe est d'une première réunion consacrée au lobbying et aux experts (les deux étant malheureusement indissociables) et d'une deuxième réunion de contre-lobbying et de synthèse finale. C'est l'équivalent d'un procès avec l'alternance des deux parties et de leurs avocats. [↔]

6. Un FlashCode ou QRcode, est une sorte de code-barre en deux dimension qui est lisible par les smartphone à l'aide d'une petite application gratuite. Ce code peut mener directement à n'importe quel document sur internet en le visant avec l'objectif de son téléphone. Voici par exemple **le FlashCode de la page de l'AFSSAPS sur la pioglitazone**. [↔]

### FRED (Z)

le 2 juin 2011 - 9:52 &bullet; SIGNALER UN ABUS - PERMALINK



*"Pourquoi se sent-on toujours obligé en France de prendre des décisions pour les autres"*

1) *parce qu'on sait à quel points les individus, qu'ils portent une blouse blanche ou non, sont incapables de prendre de décisions rationnelles quand les conséquences négatives sont éloignées dans le temps, que les statistiques sont vagues et qu'il y a une forte implication émotionnelle.*

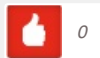
2) *parce qu'il est plus facile de blâmer autrui en cas de problème (ex. mauvais choix de traitement entraînant des complications) que d'avoir à supporter les conséquences médicales d'un choix mal informé ET la culpabilité d'avoir fait un choix qui s'est avéré mauvais.*

3) *parce que dans le système français, la communauté paie pour les erreurs des individus, et il est donc normal que la communauté aie un mot à dire sur les options médicales que peuvent, ou ne peuvent pas, prendre les individus.*

*Dans un système où la règle est le "chacun pour soi, et dieu pour tous", vous êtes généralement bien plus libre de vos choix médicaux. En cas de mauvais choix de traitement, vous recevez la triple-peine : conséquences médicales négatives, impact financier conséquent (débouchant régulièrement sur une faillite personnelle, même pour les membres de la classe moyenne) et vous n'avez que vous-même à blâmer.*

*Un système qui socialise une partie des conséquences négatives au prix d'une moindre liberté ne me semble pas un mauvais système, bien au contraire.*

VOUS AIMEZ



0

VOUS N'AIMEZ PAS



0

LUI RÉPONDRE

### DOMINIQUE DUPAGNE

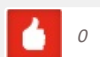
le 30 juin 2011 - 7:57 &bullet; SIGNALER UN ABUS - PERMALINK



*@fredz Je trouve votre réaction terrifiante. Bien sûr, la collectivité peut demander à s'assurer que les comportements d'un individu ne mettent pas en danger les finances globale ou la santé des autres. Mais de là à vouloir régir la santé de chacun au prétexte qu'il est irrationnel... Pitié, laissez nous manger gras, fumer chez nous si nous le souhaitons, vivre dangereusement si cela nous plaît, faire l'amour comme nous l'entendons, prendre des contraceptifs ou des hormones si nous estimons leur rapport bénéfique/risque positif.*

*La majorité des mauvais comportements (alimentation, tabac, médicaments) sont néfastes pour le seul individu. De plus, aboutissant à une mort précoce, ils génèrent une économie pour la collectivité (c'est vivre vieux qui coûte le plus cher) et l'argument économique ne tient pas.*

VOUS AIMEZ



0

VOUS N'AIMEZ PAS



0

LUI RÉPONDRE

Vers la transparence des organismes de santé grâce au web? « Le journal de la CFTC des Hôpitaux de Strasbourg le 12 mai 2011 - 12:52

*[...] Via Scoop.it – Santé & Hôpitaux par la CFTC HUSL'Agence française du médicament expérimente un début de transparence avec la crise autour d'un traitement du diabète.Show original [...]*