



HAL
open science

Influences, prise de décisions et responsabilités : l'exemple du Mediator® (benfluorex)

Solène Lellinger

► **To cite this version:**

Solène Lellinger. Influences, prise de décisions et responsabilités : l'exemple du Mediator® (benfluorex). 2020. hal-04617588

HAL Id: hal-04617588

<https://hal.science/hal-04617588>

Preprint submitted on 19 Jun 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Influences, prise de décisions et responsabilités : l'exemple du Mediator® (benfluorex)

Solène Lellinger / Docteur en Épistémologie et histoire des sciences et des techniques, SAGE UMR 7363, Université de Strasbourg

lellinger@unistra.fr

Références de la publication : « Influences, prise de décisions et responsabilités : l'exemple du Mediator® (benfluorex) », Responsabilité individuelle, responsabilité collective en santé, Strasbourg, Eurocos Humanisme & Santé, 2020, p. 229-243.

Résumé

Le retrait du Mediator® (benfluorex) du marché français a conduit à une réforme d'ampleur du système du médicament. En effet, ce médicament des Laboratoires Servier, commercialisé en 1976, est retiré en novembre 2009 après à la mise en évidence de pathologies spécifiques des valves cardiaques. Le scandale médiatique qui s'est constitué un an après ce retrait laisse apparaître un ensemble de dysfonctionnements, avec au premier plan, les agissements d'un industriel couplé aux défaillances du système de régulation du médicament.

Au fur et à mesure des reconfigurations du scandale, les stratégies d'influence des laboratoires Servier sur les décideurs de même que le rôle des conflits d'intérêts dans le maintien sur le marché de la molécule sont apparus comme centraux. Ces mécanismes sont également au cœur de la procédure pénale en cours visant à établir les responsabilités du point de vue du droit, des différents acteurs de la chaîne du médicament.

Il s'agit d'analyser la manière dont ce cadrage en termes d'influences et de conflit d'intérêts a constitué la focale de ce scandale sanitaire et la manière dont les responsabilités sont énoncées.

I. De la synthèse au retrait, retour sur la trajectoire du Mediator®

L'exemple du Mediator® amène à interroger les responsabilités de différents acteurs de la santé et ceci à différentes étapes de la vie commerciale de ce médicament.

Il s'agit ici de revenir sur quelques éléments de contexte afin de saisir les contours de ce scandale et d'apporter un cadre général avant d'aborder plus spécifiquement les mécanismes d'influences orientant la prise de décision à différents niveaux. Avant toute chose, il convient de retracer quelques éléments chronologiques de la vie du Mediator® volontairement restreinte ici¹. Dans les années 1960, les Laboratoires Servier mènent des recherches sur les dérivés amphétaminiques et leurs propriétés. Plusieurs molécules sont synthétisées. Certaines possèdent des propriétés anorexigènes, telle que la fenfluramine qui est commercialisée en 1968 sous le nom de Pondéral®.

En suivant cet axe de recherche, les chercheurs des Laboratoires Servier synthétisent un composé, nommé « S992 » au sein du laboratoire. Cette molécule obtient la dénomination commune internationale « benfluorex » en 1971, et elle est commercialisée sous la marque « Mediator® » à partir de 1976.

¹ Pour plus de détails voir Solène Lellinger, *Innovation thérapeutique et accident médicamenteux. Socio-genèse du scandale du benfluorex (Mediator) et conditions de reconnaissance d'une pathologie émergente : les valvulopathies médicamenteuses.*, Université de Strasbourg, Strasbourg, 2018.

Durant ses années de commercialisation, l'autorisation de mise sur le marché de cette molécule varie à de nombreuses reprises redéfinissant ainsi les indications de la molécule (Tableau 1).

Tableau 1 Chronologie des modifications d'autorisation de mise sur le marché du Mediator®

Années	Variation des indications de prescription
1974	<ul style="list-style-type: none"> - « troubles du métabolisme, troubles métaboliques glucido-lipidiques athérogènes » - « troubles du métabolisme des lipides » - « troubles du métabolisme des glucides »
1979	<ul style="list-style-type: none"> - « hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées ou associées, lorsqu'un régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant ou lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risques associés ; la poursuite d'un régime est toujours indispensable » - « adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale »
1987	<ul style="list-style-type: none"> - « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies » - <i>perte de l'indication concernant le diabète, mais ce n'est pas appliqué</i>
1995	Interdiction dans les préparations magistrales
1997	<ul style="list-style-type: none"> - « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies » - <i>retrait de l'indication concernant le diabète</i>
2001	<ul style="list-style-type: none"> - « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies » - « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale »
2007	<ul style="list-style-type: none"> - « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale »
2009	Retrait

Ainsi, autorisée en 1974 pour le traitement des « troubles du métabolisme, troubles métaboliques glucido-lipidiques athérogènes », « troubles du métabolisme des lipides » et « troubles du métabolisme des glucides », la molécule est seulement dotée de l'indication d'« adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » au moment de son retrait en 2009.

Le choix de positionnement sur le marché de la part du laboratoire au moment de sa commercialisation est celui d'un traitement agissant sur l'ensemble du métabolisme, ce qui cherche à le distancier de sa parenté pharmacologique avec les anorexigènes comme en attestent les publicités et brochures qui accompagnent la commercialisation du Mediator®. Il cherche à s'adresser à des patients polyopathologiques et qu'il permet ainsi de réduire le nombre de molécules que l'utilisateur doit prendre et évite ainsi la polymédication. D'autres stratégies publicitaires dans la logique d'une démarche de marketing scientifique se démarquent des autres publicités que l'on peut observer à l'époque². Par exemple une publicité parue en septembre 1976 qui se présente de prime abord comme une lettre de Jacques Servier s'adressant directement aux médecins, plutôt qu'une publicité reprenant le visuel de la molécule ou de son conditionnement. On peut y lire, en dessous d'une photographie de Jacques Servier et de trois collaborateurs comme pris sur le vif au milieu d'une réunion de travail, que le Mediator® est une véritable découverte, Servier invitant les médecins à « lui consacrer quelques minutes de leur temps » et explique que :

« Cette nouvelle molécule se distingue singulièrement par l'originalité de ses effets métaboliques : agissant au carrefour des métabolismes des lipides et

² Jean-Paul Gaudillière, « From Propaganda to scientific marketing: Schering, cortisone, and the construction of drug markets », *History and Technology*, 1 juin 2013, vol. 29, n° 2, p. 188-209.

des glucides, Médiator peut être considéré comme le premier traitement logique des surcharges lipido-glucidiques athérogènes. Logique, car s'il restreint l'absorption et la synthèse des lipides, il facilite également la pénétration cellulaire du glucose, et oriente ainsi les lipides vers leur combustion énergétique dans le cycle de Krebs, selon l'adage classique : 'les lipides brûlent au feu des glucides'. »

Dans cette publicité, Jacques Servier s'adressant au médecin, de confrère à confrère permet de dépasser le lien commercial qui structure de fait la relation prescripteur/industriel dans la mesure où c'est le médecin qui, par sa prescription, rend possible la délivrance du médicament. Jacques Servier invite donc les médecins à prescrire ce nouveau médicament à un utilisateur cible marketing.

Les publicités permettent d'accompagner la commercialisation du Mediator®, de même que les publications dans des revues médicales, les brochures distribuées aux médecins (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) ou encore la visite médicale visant à promouvoir la molécule.



Figure 1 Exemple de brochures promotionnelles du Mediator® destinées aux prescripteurs (vers 1975).

Au fur et à mesure des modifications de l'autorisation de mise sur le marché, le marketing scientifique associé ainsi que le discours promotionnel varient et s'adapte aux nouvelles indications de la molécule.

À la fin des années 1990, l'amphétamine et ses dérivés sont retirés du marché français à la suite de la détection de leur toxicité cardio-pulmonaire³. Le benfluorex, quant à lui, est interdit uniquement dans les préparations magistrales en 1995, mais reste commercialisé sous forme de comprimé de Mediator®. À ce moment s'amorce, en partie, un virage dans la prescription du Mediator®. Cette molécule, en raison de ses propriétés anorexigènes, commence à être prescrite hors autorisation de mise sur le marché comme coupe-faim, prenant ainsi le relais de l'Isoméride® et du Pondéral®.

II. D'un médicament révolutionnaire au scandale sanitaire : transformation de l'identité d'une molécule.

³ Heidi M. Connolly et al., « Valvular heart disease associated with fenfluramine–phentermine », *New England Journal of Medicine*, 1997, vol. 337, n° 9, p. 581–588.

En 1999, un premier signalement de pharmacovigilance, concernant les valvulopathies sous Mediator®, est effectué par un cardiologue français, le Dr Georges Chiche, mais reste sans suite. Des « cas » de valvulopathies imputables au benfluorex sont également identifiés en Espagne et en Italie durant la première moitié des années 2000 et mènent à l'arrêt de la commercialisation du Mediator® par Servier dans ces pays, sans répercussion en France.

À partir de février 2007, le Dr Irène Frachon, pneumologue au Centre hospitalo-universitaire (CHU) de Brest, effectue plusieurs constats de patients faisant usage de Mediator® et ayant une Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Avec une équipe du CHU, elle s'associe à des médecins de l'hôpital Antoine Béchère de Clamart. Ils étudient cinq cas d'HTAP et un cas particulier de valvulopathie (lésion des valves du cœur) sous benfluorex⁴.

Deux études rétrospectives sont présentées par cette équipe à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), l'une en juillet 2009, la seconde en septembre 2009.

Une troisième étude conduite par la Caisse nationale d'assurance maladie est réalisée à partir de ses bases de données⁵. L'étude montre que le risque d'hospitalisation est trois fois plus élevé et que le risque de chirurgie de remplacement valvulaire est quatre fois plus élevé chez les patients exposés au benfluorex. Parallèlement, les Laboratoires Servier présentent les résultats préliminaires d'une étude comparative prospective en cours⁶.

Les résultats de ces études incitent l'Afssaps à suspendre l'autorisation de mise sur le marché du Mediator® en novembre 2009 à la suite d'un rapport bénéfice / risque jugé insuffisant par l'agence de régulation du médicament.

Au moment du retrait, après trente-trois ans de commercialisation, 145 millions de boîtes de Mediator® ont été vendues, dont environ 300 000 boîtes par an dans les années 2000. Il est estimé que plus de 5 millions de personnes en ont consommé en France.

L'annonce de la suspension du Mediator® et ses génériques s'effectue de la même manière que l'ensemble des modifications de son autorisation de mise sur le marché depuis 1976. L'agence chargée de la régulation des médicaments, l'Afssaps, informe les professionnels par le biais d'une lettre mise en ligne sur son site internet le 25 novembre 2009⁷. Ce courrier précise la conduite à tenir pour les professionnels de santé en termes de suivi des patients exposés et délivre les principaux éléments justifiant ce retrait. Un courrier papier est adressé par les Laboratoires Servier à la plupart des médecins généralistes pour les avertir du retrait « suite à l'observation récente de cas d'atteintes valvulaires cardiaques ». Le retrait est évoqué brièvement dans la presse papier et en ligne, toutefois majoritairement dans la presse régionale notamment dans l'ouest de la France (Tableau 2).

Tableau 2 Liste des informations de presse du retrait du Mediator® en novembre et décembre 2009.

Titre de l'article	Journal	Date
Des Brestois mettent le Mediator sur le gril	Le Télégramme	20/11/2009
Diabète : 3 médicaments retirés	Le Figaro.fr	26/11/2009

⁴ K. Boutet et al., « Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex », *European Respiratory Journal*, 3 janvier 2009, vol. 33, n° 3, p. 684-688.

⁵ Alain Weill et al., *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès*, Paris, CNAMTS, 2010.

⁶ Geneviève Derumeaux et al., « Echocardiographic Evidence for Valvular Toxicity of Benfluorex: A Double-Blind Randomised Trial in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus », *PLoS ONE*, 19 juin 2012, vol. 7, n° 6, p. e38273.

⁷ Afssaps, *Suspension de mise sur le marché de Médiator® - Lettre aux prescripteurs*, <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-des-specialites-contenant-du-benfluorex-MEDIATOR-et-generiques>, 26 novembre 2009, (consulté le 7 octobre 2018).

Télex DIABÈTE	La Voix du Nord	27/11/2009
Trois médicaments contenant du benfluorex retirés des pharmacies	Le Télégramme	27/11/2009
Diabète : trois médicaments retirés de la vente	Ouest France	27/11/2009
Diabète. Trois médicaments retirés	La Charente Libre	28/11/2009
Le Mediator® retiré de la vente	Sud Ouest	28/11/2009
Trois médicaments antidiabétiques contenant du benfluorex retirés des pharmacies	Le Monde	01/12/2009
Suspension d'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant du benfluorex	News Press	01/12/2009

En théorie, l'information s'arrête là, l'autorisation de mise sur le marché est suspendue et le médicament est retiré des pharmacies, il incombe aux professionnels de santé, informés par l'Afssaps d'effectuer un suivi des personnes ayant consommé du benfluorex parmi leurs patients.

Ce qui va réenclencher l'affaire du point de vue médiatique, d'abord de manière circonscrite et limitée est la publication en juin 2010 du livre d'Irène Frachon *Mediator® 150mg. Combien de morts ?*⁸ retraçant son enquête scientifique et le combat de notification de pharmacovigilance menée avec son équipe. Irène Frachon sort de son cadre professionnel, fait délibérément appel à l'opinion publique et endosse, sans encore même connaître le terme forgé par les sociologues des mobilisations, le rôle de « lanceur d'alerte ».

Le troisième temps de la mise sur agenda de l'affaire du Mediator® est relatif à l'estimation du nombre de victimes potentielles. Cette estimation s'amorce avec les résultats d'une thèse de pharmacie⁹ qui estime que le Mediator® aurait causé entre 500 et 1000 morts en juin 2010. Cette estimation est reprise par le député Gérard Bapt en août 2010 dans article pour LeMonde.fr¹⁰.

Il conclut cet article en affirmant que : « Pour la santé publique, un chantier doit être ouvert concernant les failles de la pharmacovigilance, les défauts de transparence, le traitement des conflits d'intérêts, les insuffisances de veille et de réactivité à l'alerte. »

On observe ainsi un changement de registre passant de l'information sur un retrait aux enseignements qu'il pose, à ce qu'il nous apprend sur le fonctionnement du système du médicament. Cette ouverture vers une compréhension des dysfonctionnements de l'agence du médicament laisse apparaître un cadre interprétatif nouveau se centrant sur les stratégies d'influence déployées par les industriels du médicament centré notamment sur les conflits d'intérêts.

Par ailleurs, la CNAM demande un rapport permettant d'estimer les victimes potentielles du médicament. À la remise de ce rapport Xavier Bertrand, tout juste nommé ministre de la Santé, saisit l'inspection générale des affaires sociales afin (l'IGAS). En effet, le 29 novembre 2010, l'IGAS est missionnée par le Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé pour effectuer « une mission d'enquête et d'évaluation relative au Mediator® et à la réforme de la

⁸ Irène Frachon, *Mediator 150 mg. Combien de morts ?*, Brest, Éditions dialogues.fr, 2010, 148 p.

⁹ Flore Michelet, *Utilisation de nouveaux outils en pharmacovigilance : à propos du retrait du Médiator® (benfluorex)*, Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Rennes, Rennes, 2010, 197 p.

¹⁰ Gérard Bapt, *Mediator : Combien de morts ?*, http://www.lemonde.fr/idees/article/2010/08/24/mediator-combien-de-morts_1402014_3232.html, 24 août 2010, (consulté le 17 mars 2012).

pharmacovigilance en France »¹¹. La remise du rapport de l'IGAS, le 15 janvier 2011, constitue la quatrième étape de la constitution du scandale et marquée par une très forte médiatisation. Le rapport¹² qui revient en détail sur la chronologie des événements ayant permis la mise, mais surtout le maintien du Mediator® sur le marché pendant plus de trente ans dans l'objectif d'identifier des dysfonctionnements d'une institution administrative. Il est structuré en quatre parties consacrées à la « stratégie de positionnement » par le laboratoire « en décalage avec la réalité pharmacologique », « l'incompréhensible tolérance de l'Agence à l'égard du Mediator® », « les graves défaillances du système de pharmacovigilance » et enfin les « vicissitudes de la réévaluation du Mediator® ».

III. Responsabilités

La remise du rapport de l'IGAS constitue un tournant dans la prise en compte de la responsabilité de l'agence du médicament dans l'enlisement des procédures ainsi que dans les influences du laboratoire qui pour reprendre les termes du rapport « est intervenu sans relâche auprès des acteurs de ce système ». Ainsi, il est possible d'identifier plusieurs niveaux d'influence sur des décideurs, qu'ils soient politiques (experts ou membres d'agences sanitaires) ou prescripteurs.

Mais l'influence sur la prise de décision engageant une responsabilité se situe également à d'autres étapes de la vie du Mediator®. Le cas du Mediator® a amené à une réflexion sur les liens d'intérêts au sein des instances de décisions, mais également au sein du cabinet médical. L'importance du marketing et des actions des industriels dans l'information et la formation des médecins, mais bien entendu cela ne se limite pas à ce médicament et ce laboratoire, à une incidence sur la prescription, engageant des mécanismes souvent inconscients.

Qualifier les responsabilités dans le cas du Mediator® s'effectue à plusieurs niveaux. Il y a tout d'abord la responsabilité du laboratoire représenté par ses dirigeants ainsi que les responsables des agences qui est actuellement étudiée dans le cadre de la procédure pénale à Paris pour :

- « Obtention induite d'autorisation, tromperie sur les qualités substantielles (pour la période allant de 1976 à 1995), tromperie sur les qualités substantielles avec mise en danger de l'homme (1995-2009) et escroquerie » ;
- « Tromperie aggravée par la mise en danger de l'homme ainsi que ceux d'ingérence et de prise illégale d'intérêt, de complicité et recel de ces délits » ;
- « Homicides involontaires par violation manifeste d'une obligation de sécurité ou de prudence » et de « blessures volontaires aggravées ».

Qu'en est-il pour les acteurs concernés ? Les données présentées ici sont issues de deux enquêtes par questionnaire adressées à deux populations d'acteurs centraux pourtant peu exploré jusqu'à présent dans les études sur le Mediator®.

La première enquête s'adresse à une partie des usagers du Mediator®, ayant développé une valvulopathie médicamenteuse ou non. Le temps long de la commercialisation rend compliqué une vision exhaustive de l'ensemble des usagers concernés et les travaux existants permettant d'avoir des données sur cette population sont très restreints. Il s'agit principalement d'une étude de la caisse nationale d'assurance maladie à partir de ses bases de données de remboursement en 2006 donnant une indication sur l'âge, le sexe et le

¹¹ Anne-Carole Bensedon, Etienne Marie et Aquilino Morelle, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif*, Paris, IGAS, 2011, p. 7.

¹² A.-C. Bensedon, E. Marie et A. Morelle, *Enquête sur le Mediator® : rapport définitif*, op. cit.

département de résidence. L'enquête « Usagers du Mediator® » propose de recueillir notamment le témoignage d'usagers sur leur parcours de soin, leur rencontre avec la molécule, mais également les démarches de reconnaissance d'un dommage imputable au Mediator® éventuellement entreprises. Sur les 200 questionnaires papier adressés avec enveloppe retour, 136 ont été retournés complétés par des usagers du Mediator®. Pour les premiers concernés, les usagers du Mediator®, la responsabilité identifiée est avant tout celle du laboratoire et de son dirigeant, aujourd'hui décédé Jacques Servier (Figure 2).

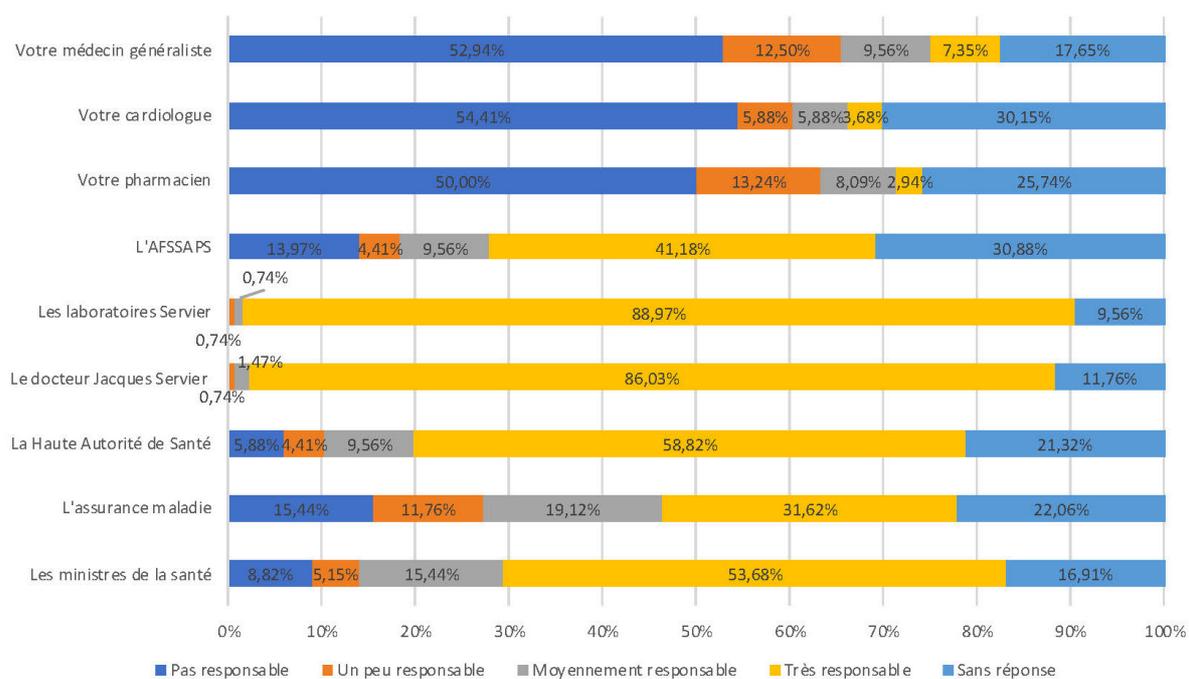


Figure 2 Responsabilités des différents acteurs selon les usagers interrogés

Il est par ailleurs intéressant de constater que pour les usagers du Mediator® interrogés, leur médecin généraliste, souvent à l'initiative de la prescription de Mediator® sinon l'ayant renouvelé, leur cardiologue, spécialiste chargé de l'identification des effets cardiotoxiques imputable au médiateur ou encore leur pharmacien, leur ayant délivré la molécule, ne sont pas perçus comme responsables.

Nous pouvons noter toutefois quelques nuances concernant les médecins généralistes. Il s'avère que dans le cas où les usagers interrogés l'estiment responsable cela est directement en lien avec une résistance de la part des médecins à fournir des justificatifs nécessaires à la constitution d'une demande d'indemnisation via le fond spécifique mis en place à l'Office national des accidents médicaux, l'ONIAM¹³.

Ces réticences reposent sur la crainte des médecins quant aux procédures qui risqueraient d'être intentées à leur encontre, notamment car, d'après le Code de la Santé publique lors de la prescription médicamenteuse le médecin est responsable civilement et pénalement des dommages potentiels.

La seconde enquête adressée à des cardiologues français vise d'une part à comprendre les pratiques des cardiologues (formation, information, consultation), mais également de voir quelles sont leurs perceptions relatives aux valvulopathies médicamenteuses. L'objectif étant

¹³ « LOI n° 2011-900 du 29 juillet 2011 de finances rectificative pour 2011 ».

de comprendre pourquoi la détection de lésion des valves du cœur, imputable à la prise de Mediator® n'a pas été détectée pendant les 33 ans de commercialisation du médicament. Plusieurs voies de diffusions ont été tentées (par courrier ou en ligne, adressés directement ou par l'intermédiaire d'une société savante, d'une association ou d'un syndicat professionnel), nous estimons avoir contacté environ 4000 cardiologues sur les plus de 6000 en exercice. Sur les 303 réponses obtenues, 173 étaient exploitables, les autres représentaient des questionnaires dont la saisie s'est arrêtée avant la fin du questionnaire. L'analyse des résultats étant conditionnelle dans certains cas (regroupement des réponses selon le profil des cardiologues) les questionnaires incomplets ont été écartés, ce qui permettait également de conserver le même nombre de réponses total tout au long de l'analyse. Cette enquête s'est déroulée en deux phases de diffusion : la première en 2012 et la seconde en 2015. Les résultats ont été analysés en deux groupes (groupe A et groupe B).

Pour les cardiologues interrogés dans le cadre de l'enquête sur les pratiques des cardiologues, on observe deux tendances selon les réponses des groupes A et B concernant leur perception des responsabilités dans la survenue du scandale du Mediator®.

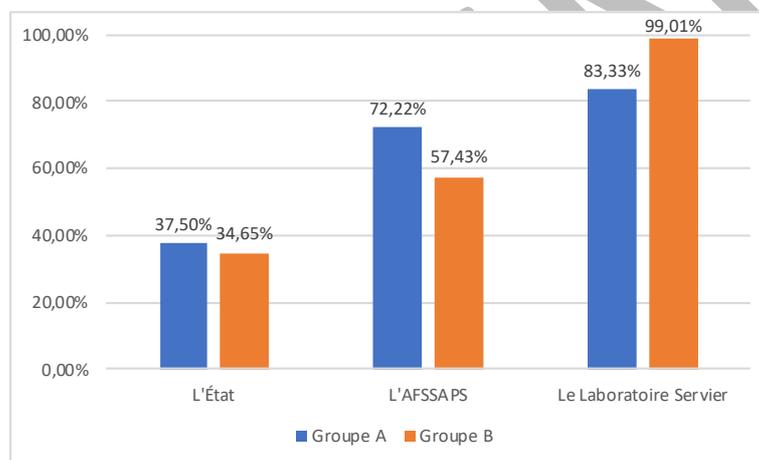


Figure 3 Avis des cardiologues interrogés sur la responsabilité de différents acteurs dans le scandale.

On peut observer qu'entre les deux groupes ayant répondu à trois ans d'intervalle les cardiologues identifient le laboratoire Servier comme étant le plus responsable, suivi de l'AFSSAPS et enfin l'État, on peut noter que l'écart s'est considérablement creusé entre les Laboratoires Servier et l'AFSSAPS.

Ainsi, les mécanismes d'influences sur la prise de décision qu'ils se situent à l'échelle des agences de régulations qui se sont succédées sur le temps long de la commercialisation du Mediator® ou dans les cabinets des prescripteurs sont multiples. Par ailleurs, le cas du Mediator® illustre également les multiples types de responsabilités qui peuvent être engagés, sans nécessairement que les acteurs en aient conscience. Dans l'espace public, le cadrage en termes de conflit d'intérêts a constitué l'interprétation centrale du point de vue médiatique. D'un point de vue juridique, les responsabilités sont jugées actuellement dans de nombreuses procédures au civil, mais surtout dans une procédure pénale engageant plus d'une douzaine de mis en examen.

Enfin, pour les usagers du Mediator® et plus particulièrement les victimes ayant développé une pathologie imputable à la prise de cette molécule, la responsabilité repose d'abord et surtout sur le fabricant de cette molécule.

Bibliographie :

AFSSAPS, *Suspension de mise sur le marché de Médiator® - Lettre aux prescripteurs*, <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-des-specialites-contenant-du-benfluorex-MEDIATOR-et-generiques>, 26 novembre 2009, consulté le 7 octobre 2018.

BAPT Gérard, *Mediator : Combien de morts ?*, http://www.lemonde.fr/idees/article/2010/08/24/mediator-combien-de-morts_1402014_3232.html, 24 août 2010, consulté le 17 mars 2012.

BENSADON Anne-Carole, MARIE Etienne et MORELLE Aquilino, *Enquête sur le Médiator® : rapport définitif*, Paris, IGAS, 2011.

BOUTET K., FRACHON I., JOBIC Y., GUT-GOBERT C., LEROYER C., CARLHANT-KOWALSKI D., SITBON O., SIMONNEAU G. et HUMBERT M., « Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex », *European Respiratory Journal*, 3 janvier 2009, vol. 33, n° 3, p. 684-688.

CONNOLLY Heidi M., CRARY Jack L., MCGOON Michael D., HENSRUD Donald D., EDWARDS Brooks S., EDWARDS William D. et SCHAFF Hartzell V., « Valvular heart disease associated with fenfluramine–phentermine », *New England Journal of Medicine*, 1997, vol. 337, n° 9, p. 581–588.

DERUMEAUX Geneviève, ERNANDE Laura, SERUSCLAT André, SERVAN Evelyne, BRUCKERT Eric, ROUSSET Hugues, SENN Stephen, VAN GAAL Luc, PICANDET Brigitte, GAVINI François, MOULIN Philippe et ON BEHALF THE REGULATE TRIAL INVESTIGATORS, « Echocardiographic Evidence for Valvular Toxicity of Benfluorex: A Double-Blind Randomised Trial in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus », *PLoS ONE*, 19 juin 2012, vol. 7, n° 6, p. e38273.

FRACHON Irène, *Mediator 150 mg. Combien de morts ?*, Brest, Éditions dialogues.fr (coll. « Ouvertures »), 2010, 148 p.

GAUDILLIÈRE Jean-Paul, « From Propaganda to scientific marketing: Schering, cortisone, and the construction of drug markets », *History and Technology*, 1 juin 2013, vol. 29, n° 2, p. 188-209.

LELLINGER Solène, *Innovation thérapeutique et accident médicamenteux. Socio-génèse du scandale du benfluorex (Mediator) et conditions de reconnaissance d'une pathologie émergente : les valvulopathies médicamenteuses.*, Université de Strasbourg, Strasbourg, 2018.

MICHELET Flore, *Utilisation de nouveaux outils en pharmacovigilance : à propos du retrait du Médiator® (benfluorex)*, Thèse d'exercice - pharmacie, Université de Rennes, Rennes, 2010, 197 p.

WEILL Alain, PAÏTA Michel, TUPPIN Philippe et PILOT Michel, *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès*, Paris, CNAMTS, 2010.

« LOI n° 2011-900 du 29 juillet 2011 de finances rectificative pour 2011 ».

PRE-PRINT