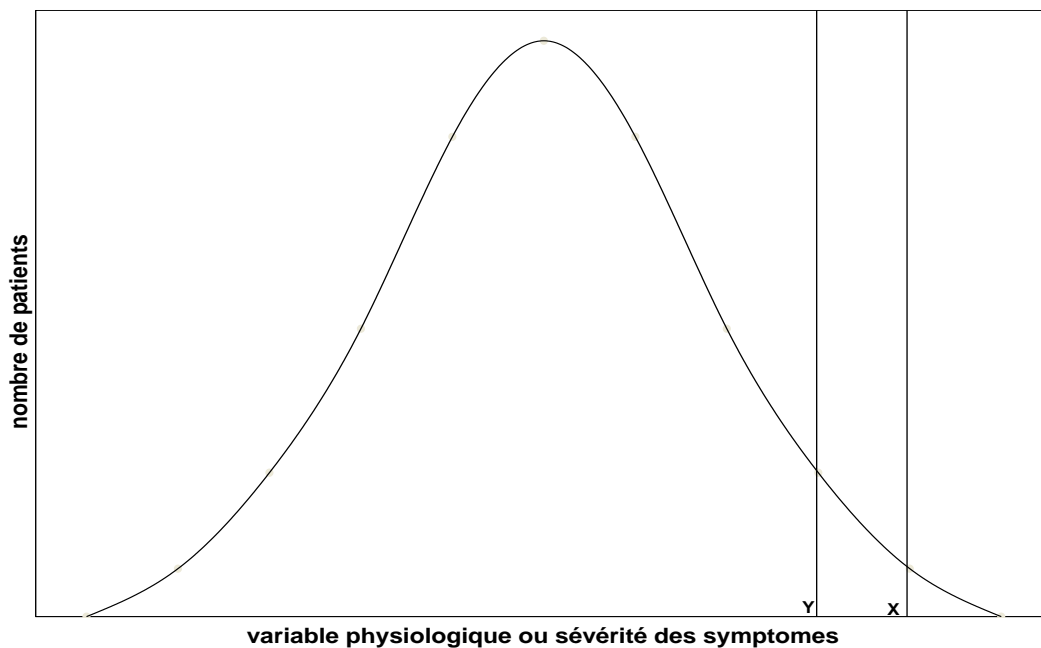


INVERSE BENEFIT LAW

Par analogie avec l'*Inverse Care Law* (les patients qui ont le plus besoin des soins sont ceux qui y ont le moins accès), Brody et Light viennent d'introduire en santé publique le concept d'*Inverse Care Benefit*¹ qui peut s'exprimer de la façon suivante :

Plus on étend le marché d'un médicament, plus sa balance bénéfique/risque devient défavorable

La taille du bénéfice peut s'exprimer par l'inverse du NNT² et la taille du risque par l'inverse du NNH. En élargissant la population ciblée par le marché on augmente le NNT (diminution du bénéfice) tandis que le NNH reste constant. Il en résulte une détérioration de la balance bénéfique/risque et donc un effet négatif en termes de santé publique.



X correspond à un seuil evidence-based d'initiation de traitement et la population mise sous traitement est exprimée par l'aire sous la courbe à la droite de X. Y correspond à un seuil marketing-based et la population ciblée par le traitement est exprimée par l'aire sous la courbe à la droite de Y. Le « left shift » de X vers Y réduit l'efficacité du traitement en l'administrant à des patients à moindre risque ou présentant des symptômes moins sévères (augmentation du NNT), tout en exposant beaucoup plus de patients au risque d'effets indésirables

Les stratégies utilisées par l'industrie pharmaceutique pour élargir le marché des médicaments sont bien connues : abaisser les seuils diagnostique et thérapeutique des maladies, focaliser l'intérêt sur des critères de substitution, exagérer l'efficacité et minimiser les effets secondaires, élargir le champ

¹ [Brody H, Light DW](#). The inverse benefit law: how drug marketing undermines patient safety and public health. [Am J Public Health](#). 2011 Mar;101(3):399-404.

² *Number Needed to Treat* : nombre de patients qu'il faut mettre sous traitement pour voir 1 patient amélioré par ce traitement. Plus le NNT est grand, moins le bénéfice du traitement est important. *Number Needed to Harm* : nombre de patients qu'il faut mettre sous traitement pour voir émerger 1 effet indésirable dû à ce traitement. Plus le NNH est grand, plus le risque lié au traitement est faible.

des maladies, inventer de nouvelles pathologies (*disease mongering*), encourager les prescripteurs à utiliser le médicament dans des indications non agréées (*off label use*).

Toutes ces stratégies consistent en un glissement vers la gauche (*left shift*) de la population utilisant le médicament (voir figure). Le seuil X est *evidence-based* et la population concernée est décrite par l'aire sous la courbe à sa droite ; c'est une petite fraction de la population, avec un NNT relativement faible et donc un grand bénéfice thérapeutique. Le seuil Y est *marketing-based* : de par les propriétés de la courbe de gauss, un petit glissement de X vers la gauche entraîne une beaucoup plus forte augmentation de Y et l'aire sous la courbe (la taille du marché du médicament) augmente de façon exponentielle. Mais au prix d'une importante perte d'efficacité car le NNT augmente lui aussi de façon exponentielle. Quant au NNH, il reste constant mais s'applique à un nombre considérablement plus élevé de patients. Ce qui contribue à voir émerger des effets délétères graves et peut éventuellement aboutir au retrait du médicament.

Quelques exemples :

- Abaisser les seuils des cibles de traitement : en abaissant la TA cible chez les hypertendus non diabétiques de 150/90 (1999) à 140/90 (2006) ou, plus récemment, en essayant d'abaisser le taux d'HbA1c cible chez les diabétiques de 7% d'HbA1c à 6.5%. Ces petites variations correspondent à une extension considérable des ventes des médicaments concernés mais à une augmentation tout aussi considérable du NNT. On observe un résultat similaire quand on passe de l'utilisation des statines en prévention secondaire vers leur utilisation en prévention primaire des affections cardiovasculaires. Le lobbying de l'industrie pharmaceutique auprès des auteurs de guidelines est inévitable, au vu des nombreux conflits d'intérêts relevés chez ces auteurs. Dans un article publié en 2002, Choudhry a montré que 85% des auteurs de guidelines avaient été payés par des firmes pharmaceutiques dans le cadre d'essais thérapeutiques et que 38% d'entre eux avaient été consultants ou membres du personnel de firmes pharmaceutiques³.
- *Disease mongering* : l'introduction des concepts de « TA normale élevée » (130-139/85-89 mmHg) ou de « préhypertension » (120-139/80-89 mmHg) a ouvert la porte à des études préconisant l'usage préventif d'antihypertenseurs dans ces nouveaux patients « à risque »⁴. Le NNT devient ici gigantesque.
- Elargir le champ des maladies : les firmes ont promotionné l'usage des SSRI en insistant sur leur sécurité d'emploi nettement meilleure que celle des tricycliques précédemment employés. Résultat : ils ont progressivement été prescrits chez des patients présentant des symptômes dépressifs de plus en plus légers ou ne rencontrant pas les critères du DSM IV ; l'épidémiologie de la dépression s'en est trouvée complètement bouleversée, le nombre de patients étiquetés « dépressifs sévères » ayant depuis lors considérablement augmenté. Un autre exemple est celui des neuroleptiques, préconisés dans le traitement de la phobie sociale. Cela peut aller jusqu'à des pratiques extrêmes et caricaturales : Astra Zeneca a lancé au Canada une étude destinée à montrer l'efficacité du Seroquel™ sur le rougissement (*flushing*)⁵ chez des patients atteints de phobie sociale. Il ne s'agit plus là d'un critère de jugement (*outcome, end point*) pertinent, mais d'un symptôme mineur et aspécifique de cette pathologie et l'étude fait clairement prévoir que le marché-cible du Seroquel veut s'étendre aux patients simplement atteints de timidité.

³ Choudry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA*. 2002;287:612-617.

⁴ Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354:1685-1697

⁵ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00773162> , consulté le 01.07.2011

- Off label use : la récente affaire du Mediator™ en France en est un tragique exemple.

Baudouin DENIS, MG