



JAUNE = il est temps de verser
ROUGE = c'est le dernier !

Editorial

LES COXIBS, ENCORE LES COXIBS, TOUJOURS LES

Enterrement de 1re classe

Alors que le Vioxx® est retiré du marché dans le monde entier, les firmes qui produisent les autres molécules de la même famille nous certifient qu'il ne s'agit pas d'un effet de classe mais que seul le Vioxx® est le « mauvais ». Et de nous rabattre les oreilles et la vue, à presque toutes les pages des journaux médicaux toutes boîtes, avec le nom « des bons » !

Heureusement que cette publicité est en couleur, sinon on risquerait de téléphoner à une firme pharmaceutique pour se porter acquéreur « d'une paire de skis, état neuf » ou « d'un service en Limoges estimé à 1 000 € » !!! *

Quoi qu'il en soit, on ne peut manquer de se poser la question des complicités, des silences, des doutes non levés, et rappeler une fois encore cette règle de bon sens critique qui dit de ne pas se ruer sur la dernière « nouvelle - extraordinaire - pas comme les autres - sans effets secondaires » molécule venue.

Quand cesserons-nous, nous les médecins, de nous laisser attraper comme des gamins ? ... Ou alors, c'est que les gamins reçoivent des bonbons s'ils sont sages !

« Fosse commune »

Mis à part ça, R.I.P. à l'AT 10 qui disparaît, lui, dans le plus grand silence.



Un autre article nous aide à mieux comprendre comment vendre plus de médicaments ou de vaccins.

Toujours plus et plus chers, c'est Monsieur Rudy Demotte qui va être content !

Enfin, pour en finir avec cet édito qui finalement souligne que nous sommes souvent trop peu critiques, un article nous présente A R E S A et pose la question « Comment convaincre un patient de participer à une étude clinique ? »

Je m'éveille enfin ... ce n'était qu'un cauchemar !

Michel Jehaes.

* Dans les pages « petites annonces » fleurissent, en effet, des dizaines de fois le nom d'un même médicament..., dont un coxib !



Edito	1
Wallonie, terre de recherche ?	2
Disparition d'AT 10	2
Nouvelles du front de la publivigilance	3
Effets indésirables des coxibs	6
La lettre du GRAS et les coxibs	10
Matérovigilance	11
Comment vendre plus de médicaments ou de vaccins	12
Vioxx®, un succès commercial, une publicité bien orchestrée, de nombreuses complicités	13
GRAS flashes	15

WALLONIE, TERRE DE RECHERCHE ?

« La Région Wallonne dispose de compétences et d'infrastructures médicales dont les qualités sont reconnues sur le plan international.

Il est dès lors important pour notre région, tant sur le plan scientifique que sur le plan économique, de pouvoir valoriser ces compétences.

A cet effet, la Région s'est dotée d'un outil destiné à valoriser les compétences de nos scientifiques et à apporter une visibilité au secteur de la recherche clinique afin d'attirer les études vers les investigateurs wallons, donc un apport de devises représentant un budget appréciable dans le système de soins de santé wallon.

En positionnant notre région dans un secteur à haute valeur ajoutée, cette initiative devrait permettre à cette recherche biomédicale appliquée de faire bénéficier à un ensemble de P M E des retombées de cette activité ».

C'est ainsi que se présente A R E S A sur son site Internet (Association pour la REcherche en matière de Santé).

Selon A R E S A, la Belgique (et surtout la Wallonie) serait le premier pays européen en terme de nombre de recherches cliniques par habitant.

Alors les Wallons... cobayes ? Bien ou mal ?

Dans le souci de recruter des médecins généralistes et de créer un réseau de médecins investigateurs, A R E S A a organisé des « formations » avec les départements universitaires de médecine générale. Tantôt formateurs, tantôt informateurs médicaux, certains cadres de l'industrie pharmaceutique ont promotionné sans sourciller certains de leurs produits au mépris des règles de lecture critique explicitées par les confrères d'A R E S A un quart d'heure plus tôt !

Un expert en communication animait un atelier avec jeux de rôles sur le thème : « Comment convaincre un patient de participer à une étude clinique ? »

D'après le témoignage des médecins investigateurs présents, ces malades sont intéressés par le fait de faire avancer le traitement de leur maladie et développent une relation privilégiée avec leur médecin.

L'impression de don de soi, de faire avancer la science prévaudrait et la recherche clinique deviendrait une recherche avec eux et pour eux, pas tellement sur eux...

Comment concilier la casquette de médecin investigateur et celle de médecin traitant conseiller du patient ?

Les médecins investigateurs wallons seront-ils de gentils petits soldats, au demeurant très bien rémunérés ?

Le médecin généraliste tenu par contrat de fournir X patients pour une étude clinique gardera-t-il suffisamment d'impartialité pour conseiller objectivement son patient et obtenir son libre consentement éclairé sans jouer sur la confiance que celui-ci met en lui ?

Comment oser affirmer au patient que sa participation sera certainement utile alors qu'on ne peut pas lui garantir que les résultats de l'étude seront disponibles pour la communauté scientifique (biais de publication des études négatives) ?

Autant de questions que des participants à ces rencontres se sont posées; et vous qu'en pensez-vous ?

Marc Bouniton.



DISPARITION D' A T 10

Nous avons le regret de vous faire part de la disparition de l'AT 10® (dihydrotachystérol) sans avertissement de la firme productrice (Merck).

Cette solution permettait d'équilibrer à bas prix des patients atteints d'hypoparathyroïdie. Elle sera remplacée par des analogues synthétiques de la vitamine D trois fois plus chers.

AT 10 rejoint le lot des spécialités disparues pour cause de non rentabilité (Sirops de pénicilline, triméthoprime, chlorpromazine, nitrofurantoïne souvent en rupture de stock,...) et repose le problème de la nécessaire revalidation financière de vieilles spécialités d'intérêt reconnu qui sinon risquent de disparaître au « bénéfice » de spécialités plus chères.



1. SUITES :

ACTION N° 76 : PREPARATIONS NASALES AVEC ANTIBIOTIQUES (juin 2004) : *Maîtrise du risque de résistance bactérienne : nécessaire réévaluation du rapport bénéfices-risques des antibiotiques administrés par voie nasale.*

ACTION N° 77 : CAMPHRE EN PEDIATRIE (juin 2004) : *Maintien sur le marché de produits à risques.*

ACTION N° 78 : DANGER DES DECONGESTIONNANTS EN PEDIATRIE (juin 2004) : *Danger des sirops décongestionnants et nécessaire adaptation des notices scientifiques aux données récentes de la pharmacovigilance.*

REPONSE DU MINISTRE A L'INTERPELLATION DU GRAS (1) :

Tout en constatant la suprématie du niveau européen sur le niveau national du marché du médicament, le ministre précise :

→ POUR LES PREPARATIONS NASALES CONTENANT DES ANTIBIOTIQUES :

La Commission des Médicaments a émis un avis défavorable au renouvellement des enregistrements concernant la framycétine; pour la néomycine, sa position est plus nuancée et il a été demandé aux firmes de justifier l'intérêt de la présence de l'antibiotique (!)

Toutefois, en dehors d'un risque pour la santé publique, l'opportunité est laissée aux firmes de modifier la composition de la formulation refusée dans le sens souhaité par la Commission.

Vu la longueur des procédures d'enregistrement de ces nouvelles formulations, des mesures similaires à celles prises par l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire) ne me semblent pas justifiées car le risque de résistance consécutif à l'utilisation de préparations nasales reste toujours hypothétique.

→ POUR LES SPECIALITES A BASE DE CAMPHRE :

La Commission des Médicaments prie les firmes d'ajouter dans la rubrique « précautions particu-

lières » la phrase « *Ne pas utiliser chez les enfants de moins de trois ans* ».

Cela impliquera par conséquent une remise en question de la formulation des suppositoires cités dans votre courrier lors du prochain renouvellement quinquennal.

→ POUR LES DECONGESTIONNANTS :

le Ministre rappelle les décisions déjà adoptées par la Commission des Médicaments : interdiction de l'usage oral des vasoconstricteurs chez les enfants de moins de 12 ans, interdiction des spécialités orales contenant de la phénylpropanolamine (en juillet 2001) et de l'éphédrine (le 19/03/04), envoi en septembre 2001 à tous les pharmaciens et à tous les détenteurs d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) d'une circulaire (n° 411 - <http://www.afigp.fgov.be>) qui définit clairement les recommandations des antitussifs en pédiatrie.

LA SANTE DU PATIENT APRES... L'INTERET DES FIRMES :

Le GRAS se félicite de la réponse rapide et détaillée du Ministre; malheureusement il ne justifie pas la présence persistante de spécialités pédiatriques orales contenant des vasoconstricteurs malgré leur interdiction depuis juillet 2001 : Colimax®, Pectorhynyl Junior®, Clarix®, Tux®, Broncal®... Ce marché doit être assaini et les notices scientifiques harmonisées et adaptées aux données récentes de la pharmacovigilance.

Pas de réponse claire non plus quant aux risques de la phényléphrine, vasoconstricteur voisin de la phénylpropanolamine, qu'elle a remplacée dans certaines spécialités et qui expose à des risques similaires (2).

On peut déplorer qu'il faille attendre le renouvellement quinquennal de l'enregistrement du médicament ou de la notice contestés avant de prendre les mesures qui s'imposent.

Au lieu de cela, on attend que la firme ait eu le temps de mettre sur le marché un produit modifié. Ce principe a déjà prévalu lors du retrait de la phénylpropanolamine en 2001 : « Lorsque la phénylpropanolamine ne sera plus présente dans aucune spécialité commercialisée en Belgique, une interdiction de la délivrance de ces médicaments pourra être envisagée » (3).

(suite page 4)

La lenteur de la pharmacovigilance belge (souvenez-vous du retrait de la glafénine !) fait écho à l'urgence « de protéger notre industrie de recherche » (Exposé des motifs de la loi relative à l'expérimentation humaine adoptée à la Chambre, ce 25 mars 2004).

Faudra-t-il des procès en dommages et intérêts pour instaurer le principe de précaution dans le domaine de la pharmacovigilance (cfr le retrait du VIOXX ®) ?

Qui décide de la santé publique en Belgique ?

Le Ministre ou les firmes pharmaceutiques ?

Si le médicament est dangereux, le Ministre doit décider sur base de l'expertise scientifique disponible; au lieu de cela, il demande des preuves à la firme impliquée comme ici, dans le cas des antibiotiques par voie nasale et il attend le renouvellement quinquennal !

(1) GRAS asbl IVRS et médicaments pédiatriques : à quand le grand nettoyage ? La Lettre du GRAS 06/2004; 102-4.

(2) « Pseudoéphédrine » in Martindale : The complete drug reference 32nd Edition The Pharmaceutical Press London 1999: 1068-69.

(3) Lettre au GRAS de la Commission du Médicament en date du 28/06/2001, signée par le Conseiller Général André PAUWELS.

ACTION 73 : EXPERIMENTATIONS SUR L'ETRE HUMAIN EN BELGIQUE (février 2003) : carences éthiques et juridiques.

Pour une fois, la Belgique a fait du zèle pour transposer dans son droit national les dispositions relatives de la Communauté Européenne concernant l'expérimentation sur l'être humain.

En mai 2004, le Sénat a adopté sans amendement ce projet de loi « vu l'urgence de protéger... notre industrie de recherche ».

Pour séduire l'industrie de recherche, notre pays a même raccourci les délais de réponse des différentes instances impliquées dans l'adoption d'un protocole de recherche.

La concurrence des pays de l'Est est bien présente même si l'organisation de leurs services de santé et leur législation restent encore à améliorer.

Plusieurs points de cette loi posent problème :

1) La disponibilité des résultats :

L'investigateur doit pouvoir publier les résultats de la recherche et ce, même en cas de désaccord du promoteur.

Il convient en effet de garantir l'indépendance de l'investigateur en ce qui concerne la décision de

publier les résultats de la recherche.

La publication des résultats de la recherche ne peut dépendre du fait qu'il s'agit ou non des résultats escomptés.

L'acquisition de connaissances scientifiques doit primer quelle qu'en soit la teneur.

Cet amendement n'a pas été retenu après que le Ministre ait indiqué qu' "il risquait de saper la recherche en Belgique.

En outre, lorsqu'un promoteur rend publiques les études menées sur un médicament, il ne peut pas dissimuler une étude qui lui est défavorable".

Exit donc la disponibilité des résultats et adieu la transparence pourtant reprise dans l'article 27 de la Déclaration d'Helsinki (5e révision - octobre 2000); des malades ont pourtant accepté de souffrir pour ces études, les résultats leur appartiennent donc en partie.

Le biais de non publication des études négatives a encore de beaux jours devant lui et les méta-analyses resteront biaisées.

2) Malgré l'obligation de déclarer les événements indésirables, il n'est pas prévu de procédure de suivi de la qualité de l'étude ni de contrôle du respect de son cahier de charge malgré l'article 19, § 3 : « Dans le cas d'un essai, en cas d'avis favorable du comité d'éthique et si le ministre n'a pas formulé d'objections motivées à l'encontre de ces modifications substantielles, le promoteur poursuit la conduite de l'expérimentation en suivant le protocole modifié. Dans le cas contraire, soit le promoteur tient compte de ces objections et adapte, en conséquence, la modification envisagée du protocole, soit il retire sa proposition de modification. »

3) Un autre point qui manque cruellement dans cette loi est la limitation de la comparaison au placebo : la comparaison doit se faire avec la meilleure méthode diagnostique, thérapeutique ou préventive en usage (Helsinki article 29), ce qui est loin d'être le cas actuellement dans la CE.

4) Il n'existe pas de procédure formelle de recours pour contester l'acceptation d'un protocole par un comité d'éthique.

5) L'indépendance des comités d'éthique : Les limites des délais très courts imposés et l'importance du travail vont entraîner une professionnalisation de ces comités.

(suite page 5)

Le financement des quelques comités spécialisés dans l'adoption des protocoles d'essais cliniques se fera, pour partie, de façon fixe et pour partie, au prorata du nombre de protocoles examinés.

Comment pourront-ils maintenir leur indépendance si du jour au lendemain, les firmes décident de boycotter leur activité pour se tourner vers d'autres comités d'éthiques plus coulant ?

Des règles de transparence ont été pourtant définies : rapport annuel au Comité consultatif de Bioéthique et à l'administration de façon à ce que leur activité puisse être mesurée et suivie dans la plus grande transparence; déclaration mentionnant les liens, directs ou indirects, des membres du comité avec les promoteurs de recherche. «Cette déclaration est publiée et actualisée à leur initiative dès qu'une modification intervient concernant ces liens ou que de nouveaux liens sont noués. Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur de la recherche examinée.» A suivre !

ACTION 79 : POUR UN MEILLEUR CONTRÔLE DES NUTRIMENTS (novembre 2003) : Chondroprotecteurs, antioxydants, phyto-œstrogènes,... souvent présentés comme des traitements de maladies dégénératives (arthrose, DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), ostéoporose ménopausique,...) sans les garanties d'un médicament (enregistrement, contrôle des prix et de la qualité, publicité encadrée) :

Interpellation du Ministre de la santé en cours.

2 NOUVELLES ACTIONS :

ACTION 80 : PUBLICITE DUROGESIC DANS DOULEURS ARTHROSIQUES

ACTION 81 : LOSARTAN : PROMOTION FALLACIEUSE - EXPLOITATION TENDANCIEUSE DES RESULTATS DE L'ETUDE LIFE PAR MSD et THERABEL :

L'étude LIFE (1) comparait l'atenolol au losartan dans la prévention cardiovasculaire chez des hypertendus sévères avec HVG.

Le bénéfice obtenu sur la prévention des AVC (critère de jugement secondaire) était de - 25 % (p = 0,001—RR : 0,75 (0,63 - 0,89)) en réduction du risque relatif et de - 3,70 AVC par 1.000 années-patients de traitement en bénéfice absolu soit un NNT de 270.

Diverses critiques méthodologiques de cette étude ont été publiées (2,3) : modification des critères d'inclusion en cours d'étude, 12 % des patients seulement bénéficient d'une monothérapie avec le risque d'un facteur confondant dans l'évaluation du bénéfice intrinsèque aux 2 molécules comparées, première étude clinique comparant un sartan et un bêtabloquant dans le traitement de l'HTA, financement complet par Merck avec possibles conflits d'intérêts, pas de comparaison aux IEC alors que le brevet de beaucoup d'IEC commence à tomber dans le domaine public, ...

Extrapoler ces résultats favorables du losartan à une population plus large de patients est certainement mais non scientifique. Les firmes productrices du losartan n'ont pas résisté à cet élargissement indu des indications de cette molécule : «Imaginez-vous Paris sans la tour Eiffel ? C'est comme imaginer le traitement de l'hypertension artérielle sans le losartan.» (Therabel).

De même MSD publie des grandes publicités affichant en gras Dans LIFE: "AVC - 25 %" avec, en tout petit (quand ce n'est pas omis !) : "chez les hypertendus avec HVG".

MSD développe aussi une campagne de prévention des AVC basée sur un meilleur contrôle de l'HTA : les chiffres d'AVC évités grâce à l'utilisation du losartan nous semblent fantaisistes, la firme extrapolant le bénéfice obtenu dans un petit sous-groupe de patients à l'ensemble des hypertendus de la Communauté Européenne !

Voilà de quoi inquiéter quand on voit l'augmentation de la part relative et absolue des sartans dans l'évolution de la vente en ambulatoire des antihypertenseurs (4).

(1) Björn D et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol *Lancet* 2002;359:955-1003.

(2) De Cort P. Losartan ou atenolol pour l'hypertension : résultats de l'étude LIFE *Minerva* 2003;220-23.

(3) *EBM revue* 2002;7: 173-4.

(4) Conseil National de Promotion de la Qualité MEDflash septembre 2004. cfr www.inami.fgov.be/medfreedbackfr.

ACTION 82 : DOUTES SUR LA SECURITE CARDIO-VASCULAIRE DES AINS COXX-2 SELECTIFS : suite au retrait du Rofécoxib (Vioxx ®).

EFFETS INDESIRABLES DES COXIBS

En vue de la conférence de consensus de I.N.-A.M.I sur le bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2, une recherche systématique dans la littérature a été effectuée (Projekt Farmaka-CUMG de l'U.C.L.).

Avec l'autorisation de ce groupe, nous reproduisons ici des éléments de leur synthèse.

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX INDESIRABLES

Certaines RCTs suggèrent que le **célécoxib** (étude CLASS, Silverstein 2000) et le **rofécoxib** (étude VIGOR, Bombardier 2000) donnent moins souvent lieu à des effets indésirables gastro-intestinaux (sérieux), ce résultat peut être mis en doute. Dans l'étude CLASS publiée dans le JAMA, l'incidence annuelle de complications d'ulcères (perforation, obstruction ou hémorragie) n'est significativement moins élevée pour le célécoxib que dans le sous-groupe de patients qui ne prennent pas d'acide acétylsalicylique (0,44 % versus 1,27 %; $p = 0,04$).

L'incidence annuelle de la combinaison des complications d'ulcère et des ulcères symptomatiques n'est moins élevée que dans le groupe total d'utilisateurs de célécoxib (2,08 % versus 3,54; $p = 0,02$).

Cette publication était cependant incomplète. L'étude CLASS était, en fait, l'assemblage de deux études s'étalant sur une durée de 12 à 15 mois, la publication dans le JAMA ne concernant que les premiers six mois.

Toutes les complications relatives aux ulcères gastro-duodénaux se sont manifestées après les six premiers mois dans le groupe célécoxib.

A la fin de la durée totale de l'étude, il n'y avait plus de différence quant à la sécurité gastro-

intestinale entre les groupes (RR 0,83; IC à 95 % 0,46-1,5).

Il y avait également, pour la durée totale de l'étude, d'avantage d'effets indésirables sérieux dans le groupe célécoxib (RR 1,22-1,47).

Dans l'étude VIGOR, qui évalue la sécurité du rofécoxib versus naproxène, les critères d'exclusion sont fort sévères : antécédent gastro-intestinal, rénal ou cardiaque, consommation d'acide acétylsalicylique.

Après neuf mois, moins d'incidents gastro-intestinaux indésirables sérieux sont observés dans le groupe traité au rofécoxib (RR 0,5; IC à 95 % 0,3-0,6; $p < 0,001$).

Simultanément, une augmentation du nombre d'infarctus du myocarde dans le groupe traité au rofécoxib (0,4 % versus 0,1) est mentionnée.

A nouveau cette publication est incomplète. Les données complètes, diffusées par la FDA, indiquent plus d'incidents sérieux (surtout cardiovasculaires et gastro-intestinaux, mais aussi des fractures, des traumatismes ou une aggravation de l'arthrite rhumatoïde) dans le groupe sous rofécoxib que dans le groupe sous naproxène (21 % en plus). Trop peu de preuves solides donc pour confirmer un avantage cliniquement significatif du célécoxib et du rofécoxib par rapport aux AINS non-sélectifs en ce qui concerne leur sécurité gastro-intestinale respective.

Il existe des preuves que les coxibs ne constituent pas une plus-value chez les patients qui prennent de l'aspirine concomitamment.

Les études disponibles avec l'étoricoxib (Hunt 2003), le parécoxib (Harris 2001, Ott 2004) et le valdécoxib (Kivitz 2002, Pavelka 2003, Sikes 2002) sont de courte durée et ne mentionnent pas de critères cliniques.

Aucune conclusion ne peut donc être tirée en ce qui concerne la sécurité gastro-intestinale de ces molécules. Une vaste étude montre un avantage significatif sur la diminution à terme de complications gastro-intestinales avec le lumiracoxib comparé aux AINS non-sélectifs.

Cet effet gastrique moins agressif doit être mis en balance avec des effets négatifs sur d'autres systèmes (hépatique, cardio-vasculaire).

(suite page 7)

Chez les utilisateurs d'aspirine, le lumiracoxib n'offre aucune plus-value.

La récente étude TARGET (Schnitzer 2004) évalue l'efficacité et la sécurité du lumiracoxib chez 18.325 patients atteints d'arthrose, âgés de 50 ans et plus.

Le lumiracoxib 400 mg/j (n=9.156) a été comparé au naproxène 1000 mg/j (n=4.754) ou à l'ibuprofène (2.400 mg/j (n=4415).

Le critère de jugement primaire est le délai d'apparition de complications d'ulcère gastro-intestinal (hémorragie, perforation ou occlusion) et l'apparition de problèmes cardio-vasculaires.

L'incidence cumulative des complications d'ulcère parmi la population totale était moins élevée dans le groupe sous lumiracoxib que dans le groupe sous AINS (HR 0,34; IC à 95 % 0,22 à 0,52). Mais il n'y avait pas de différence significative chez les patients qui prenaient en même temps de l'aspirine.

Les effets cardio-vasculaires indésirables sont décrits plus loin.

Une utilisation plus large des coxibs (parce qu'ils sont plus « sûrs ») pourrait expliquer un taux plus important d'effets indésirables sévères des AINS depuis leur mise sur le marché.

Dans une étude écologique, Mamdani et Coll (Mamdani 2004) montrent une association entre l'augmentation de l'utilisation des AINS après l'introduction des coxibs (dans la province d'Ontario, au Canada) et le nombre d'hospitalisations pour hémorragies gastro-intestinales.

Cette augmentation pourrait être attribuée entièrement à l'utilisation de coxibs.

D'après leurs calculs, la conséquence en est une augmentation, en chiffres absolus, de 650 hémorragies gastro-intestinales par an.

La méthodologie d'une étude écologique ne permet pas de démontrer un lien de cause à effet, mais les auteurs attirent l'attention sur la tendance claire.

Un rapport du CCOHTA canadien (*Rostom 2003*) conclut que la sécurité gastro-intestinale des coxibs est supérieure à celle de la naproxène et de l'ibuprofène à doses élevées mais non à celle du diclofénac.

Les auteurs y voient une indication que les AINS COX-2 sélectifs ne constituent pas une « classe » à part mais sont une partie d'un « continuum » au sein des AINS.

Ils concluent également que chez les patients qui prennent de l'aspirine, l'effet gastrique moins agressif du célécoxib est perdu, ce qui incite à la prudence chez ce groupe de patients.

EFFETS INDESIRABLES SUR LA PRESSION ARTERIELLE, LA FONCTION RENALE ET LA SURVENUE OU L'AGGRAVATION D'OEDEME

Deux RCTs (Whelton 2001, Whelton 2002) montrent que le rofécoxib et célécoxib peuvent provoquer une hausse de la pression artérielle systolique et l'apparition d'œdème.

Le risque semble plus important avec le rofécoxib. Des études d'observation concernant l'ensemble des AINS et/ou le rofécoxib et le célécoxib ainsi que des données de pharmacovigilance australienne (ADRAC 2004) mentionnent les risques suivants :

- le rofécoxib et le célécoxib peuvent provoquer une hausse de la pression artérielle systolique et l'apparition d'œdème. Le risque semble plus important avec le rofécoxib.

- le parécoxib peut provoquer une insuffisance rénale.

- Le risque de toxicité rénale du célécoxib et du rofécoxib paraît semblable à celui des autres AINS. Ce risque augmente nettement avec l'âge du patient.

EFFETS CARDIO-VASCULAIRES INDESIRABLES

Plusieurs RCTs ont été construites pour évaluer la sécurité des coxibs.

Comme les firmes voulaient surtout démontrer la soi-disant meilleure tolérance digestive de ces molécules, les études ont été construites dans ce sens.

Dans ce type d'étude, le risque d'infarctus du myocarde est, par exemple, plus important avec le rofécoxib qu'avec la naproxène (étude VIGOR, Bombardier 2000).

Dans une autre étude, CLASS (Silverstein 2000), l'incidence d'événements cardio-vasculaires indésirables n'est pas, dans la publication initiale, différente selon les groupes célécoxib, ibuprofène ou diclofénac.

Les données complètes de l'étude, révélées par la FDA, montrent cependant une différence significative (OR 1,17; IC à 95 % 0,99-1,39) d'effets indésirables sérieux dans le groupe célécoxib. (suite page 8)

Un examen post hoc de ces données (Strand 2002) réinterprété par un autre auteur (FitzGerald 2003) indiquent, sans analyse statistique des chiffres : célecoxib incidence de 1,4 % d'effets cardiovasculaires thromboemboliques sérieux, diclofénac 1,6 % et ibuprofène 0,7 %.

Une autre étude comparant rofécoxib et naproxène montre une tendance à une majoration de l'incidence d'événements cardio-vasculaires thrombotiques (ATCP, y compris infarctus du myocarde) avec la rofécoxib (0,4 versus 0,3 %, différence non significative, $p > 0,2$; 5 infarctus du myocarde pour le groupe rofécoxib pour 1 dans le groupe naproxène; $p > 0,2$).

Un autre auteur (Wright 2002), sur base des données complètes publiées par la FDA, indique une incidence cumulée accrue pour l'infarctus du myocarde, les événements ischémiques et la survenue de fibrillations auriculaires pour le célecoxib par rapport aux autres AINS (RR 1,55; IC à 95 % 1,04-2,30).

Les données connues de la dernière étude en date (APPROVe), arrêtée prématurément semble montrer l'apparition de ce risque même à une dose dite plus faible, mais après un certain temps d'utilisation (18 mois).

Pour le lumiracoxib, une étude d'une durée de 52 semaines (Schnitzer 2004), a montré une tendance à l'augmentation de risque (infarctus du myocarde non fatal et silencieux, accident vasculaire cérébral ou décès d'origine cardiovasculaire) HR 1,14 (IC à 95 % 0,78-1,66; $p = 0,5074$).

Les données concernant l'incidence d'insuffisance cardiaque sont contradictoires : incidence accrue pour le rofécoxib versus célecoxib dans une étude (Whelton 2001), non statistiquement différente pour le rofécoxib versus célecoxib (Whelton 2002), non statistiquement différente pour le rofécoxib versus naproxène dans une troisième étude (Hawkey 2003).

Ces RCTs n'avaient cependant pas la puissance nécessaire pour établir le risque cardio-vasculaire avec certitude.

D'autres RCTs, conçues pour évaluer l'efficacité des coxibs et non leur sécurité livrent des indications sur les effets indésirables observés. Les conclusions sont donc encore plus difficiles à tirer pour la sécurité de ces molécules. Soit ces RCTs ne mentionnent pas si des effets cardio-vasculaires indésirables (sérieux ou non) sont survenus, soit elles mentionnent que certains sont survenus sans

cependant les détailler (en arguant parfois, pour cette absence de mention, du fait que ces effets indésirables n'ont pas été attribués, par les auteurs, au médicament évalué). Enfin, ces effets indésirables sont parfois détaillés mais les auteurs, bien clairement, ne les attribuent pas au médicament évalué.

Pour chaque coxib étudié (célecoxib, étoricoxib, rofécoxib, parécoxib et vадécoxib), des survenues d'événements cardio-vasculaires indésirables sérieux (rares) sont mentionnées dans une ou plusieurs études dont la durée est généralement courte et la puissance insuffisante pour établir le risque cardio-vasculaire avec certitude.

Une étude dans une population particulièrement à risque (pontage coronarien) (Ott 2003) montre, par exemple plus d'infarctus du myocarde (5/1) d'événements cérébrovasculaires (9/1) dans le groupe parécoxib-valdécoxib que dans le groupe placebo (différence non significative).

Etant donné les incertitudes soulevées par toutes ces RCTs il est intéressant de consulter les analyses d'observation et les synthèses de la littérature sur ce sujet.

Le risque cardio-vasculaire semble, pour le rofécoxib en tout cas, croître ou apparaître après un certain délai d'utilisation du coxib.

Dans une étude d'observation (Solomon 2004) cependant, le rofécoxib provoque plus d'hospitalisations pour infarctus que le célecoxib, mais uniquement pendant les périodes inférieures à 90 jours de traitement.

Il est communément admis, actuellement, qu'un délai d'observation insuffisant (moins de 8 à 12 mois) pourrait ne pas rendre compte de l'augmentation de ce risque (OHSU 2003).

Pour le rofécoxib, ce risque a initialement été corroboré à la dose utilisée (Ray 2002).

EFFETS THROMBO-EMBOLIQUES (à départ veineux)

Dans une RCT avec le lumiracoxib (Schnitzer 2004), un risque semblable de thrombose veineuse est observé avec le lumiracoxib (0,07 %) et les autres AINS (naproxène, ibuprofène).

Les données complètes de l'étude CLASS par la FDA donnent pour l'incidence de TVP : célecoxib 0,3 %, diclofénac 0,5 %, ibuprofène < 0,1 %. Les données actuelles sont insuffisantes pour permettre de conclure quant aux effets indésirables thrombo-emboliques plus importants des coxibs.

(suite page 9)

EFFETS HEPATIQUES INDESIRABLES

Pour le lumiracoxib, une étude (Schnitzer 2004) a montré une hépatotoxicité de cette molécule supérieure à celle d'autres AINS (ibuprofène et naproxène) (HR 3,97; IC à 95 % 2,96-5,32).

Les données actuelles sont insuffisantes pour permettre de conclure quant aux effets hépatiques indésirables des autres coxibs disponibles actuellement sur le marché belge.

EFFETS DERMATOLOGIQUES INDESIRABLES ET ALLERGIE

L'étude CLASS (Silverstein 2000) montre un nombre significativement plus grand d'effets dermatologiques indésirables avec le célécoxib par rapport à d'autres AINS (ibuprofène et diclofénac) (7,5 % versus 4,1 %).

Pour les autres coxibs, les données actuelles sont insuffisantes pour permettre de conclure quant à la fréquence plus importante des effets dermatologiques indésirables et des manifestations allergiques plus fréquentes.

Ces effets indésirables sont cependant signalés.

En octobre 2002, l'EMA a décidé d'entamer une procédure pour répondre à une question d'éventuelle toxicité des célécoxib, étoricoxib, parécoxib, rofécoxib et valdécoxib sous la forme de réactions d'hypersensibilité graves (anaphylaxie et angio-œdème) et de réactions cutanées sévères comprenant un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique, un érythème multiforme et une dermatite exfoliative.

Au vu des réponses obtenues, l'EMA (EMA 2004) a décidé de poursuivre l'autorisation de mise sur le marché de ces produits mais a demandé une adaptation des notices (résumé des caractéristiques du produit).

A titre d'exemple l'EMA demande de mentionner : Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : éruption
- Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) : urticaire
- Rares ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) : alopecie, photosensibilité
- Très rares cas ($< 1/10.000$ incluant les cas isolés)

- Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : œdème de Quincke, cas isolés d'exfoliation cutanée incluant : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), érythème polymorphe.

Des réactions allergiques aux COXIBs sont également signalées, y compris choc anaphylactique et syndrome de Lyell.

Ils sont rapportés pour le rofécoxib, le célécoxib, le valdécoxib et le parécoxib avec, pour certains d'entre eux, une allergie croisée aux sulfamidés comme facteur de risque possible (*Revue Prescrire* 2003).

Références :

- ADRAC. Parécoxib - one shot only. *Aust Adv Reactions Bull* 2004;23: 10-11.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al., for the VIGOR study group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- EMA. Committee for medicinal products (CMPM) opinion following an article 31 referral for all medicinal containing celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib or valdecoxib, 2004:celecoxib. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/celecoxib/NL%20Celecoxib.pdf>
- Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, Evans JK, Oxenius B. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterology* 2003;98:1725-1733.
- Mamdani M, Juurlink DN, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Gastrointestinal bleeding after the introduction of COX 2 inhibitors : ecological study. *BMJ* 2004;328:1415-6.
- Mamdani M, Juurlink ND, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A, Stukel TA. Cyclooxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs congestive heart failure outcomes in elderly patients : a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751-1756.
- Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, Hubbard RC, Hsu PH, Saidman LJ, Mangano DT. Efficacy and safety of cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125: 1481-92.
- Revue Prescrire. Coxibs et chocs anaphylactiques. *Revue Prescrire* 2003; 23 (236):111.
- Rostom A, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J. Gastro-duodenal ulcers associated with the use of non-inflammatory drugs : a systematic review of preventive pharmacological interventions. Ottawa : Canadian coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003. Technology report no. 38. (<http://www.ccohta.ca>).
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Matchaba P, Gimona A, Hawkey CJ, on the behalf of the TARGET Study group. Comparison of lumiracoxib with naproxen ibuprofen in the therapeutic arthritis research gastrointestinal event trial (TARGET), reduction in ulcer complications : randomised, controlled trial. *Lancet* 2004;364:665-674.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study : a randomised controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- Solomon D, Schneeweiss S, Glynn R. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109:2068-2073.
- Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS. Renal safety tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *American Journal of Therapeutics* 2000;7:159-75.

Comité de lecture: avant publication, tout article est « peer-reviewed ».
Le comité de lecture permanent est constitué par : François Baivier, Marc Bouniton,
Pierre Chevalier, Jeannine Gailly, Axel Hofmann et Michel Jehaes.
Des lecteurs « extérieurs » sont sollicités à la demande suivant les articles.

LA LETTRE DU GRAS ET LES COXIBS

De nombreuses publications depuis l'an 2000

Action 50 : Rofécoxib (Vioxx ®) mars 2000.
Publicité médiatique indirecte à la télévision -
Minimisation des effets secondaires.

Publications :

- Lettre 25 (mars 2000) : *Enfin un médicament intelligent !*
- Lettre 26 (juin 2000) : *Les placebo dangereux ?*
- Lettre 28 (décembre 2000) : *Les Cox-2 à la mode chez nous.*
- Lettre 29 (mars 2001) : *A propos du rofécoxib.*
- Lettre 35 (septembre 2002) : *Nous nous sommes faits encoxibés.*
- Lettre 38 (juin 2003) : *Coxibs : troubles psychiatriques et choc anaphylactique.*
- Lettre 43 (septembre 2004) : *Fraudes et rétention : (les Coxibs) moins d'effets indésirables prévus mais davantage observés.*

Suite à l'annonce du retrait du Vioxx ®, nous avons publié une communication en commun avec les autres sources d'information pharmacothérapeutique indépendante en Belgique, message repris simultanément sur les différents sites propres à chacune de ces associations.

En voici le texte in extenso.

RETRAIT MONDIAL DU ROFECOXIB

Samedi 9 octobre 2004.

Cette communication est publiée simultanément sur les sites web du :

- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (C.B.I.P.).
- Groupe de Recherche et d'Action pour la Santé (GRAS).
- Pojekt Farmaka asbl.
- Groupe de travail Formulaire MRS.
- Minerva asbl.

Le 30 septembre 2004, il a été annoncé que les spécialités à base de l'anti-inflammatoire

de la firme productrice MSD.

Cette décision a été prise suite à la connaissance des résultats préliminaires de l'étude APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx), une étude contrôlée versus placebo sur l'effet du rofécoxib (25 mg par jour) sur le risque de récurrence de polypes du côlon chez des patients avec des antécédents d'adénomes colo-rectaux; il s'agissait de patients à risque cardio-vasculaire faible.

Lors de l'analyse intermédiaire après 18 mois, un risque accru d'accidents cardio-vasculaires graves (entre autres d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral) a été retrouvé dans le groupe rofécoxib.

Dans le groupe rofécoxib, sur les 18 mois, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral est survenu chez 3,5 % des patients dans le groupe rofécoxib, versus 1,9 % dans le groupe placebo (p<0,001).

Cela signifie que pour 1000 patients, il y eu 16 incidents en plus avec rofécoxib qu'avec le placebo.

Déjà en 2001, la possibilité d'un risque accru d'accidents cardio-vasculaires avec le rofécoxib avait été avancée sur base de l'étude VIGOR, une étude comparative entre le rofécoxib et la naproxène.

Des doutes persistaient cependant à ce moment, étant donné qu'il n'était pas évident s'il s'agissait d'un effet néfaste du rofécoxib ou d'un effet cardio-protecteur de la naproxène.

En effet, contrairement au naproxène, le rofécoxib n'a pas d'effet antiagrégant.

Suite au retrait du rofécoxib, se pose la question de savoir si un risque accru d'accidents cardio-vasculaires existe aussi avec les autres AINS COX-2 sélectifs [célécoxib (Celebrex®), étoricoxib (Arcoxia®), valdécoxib (Bextra®)].

En d'autres mots, s'agit-il d'un effet de classe ?

Bien qu'il ne soit pas possible pour le moment d'apporter une réponse univoque à cette question, un certain nombre de remarques peuvent être faites.

(suite page 11)

COMMENT VENDRE PLUS DE MEDICAMENTS OU DE VAC.

1) En augmentant le nombre de malades à traiter

→ en élargissant les seuils de prise en charge p. ex. lors de la tentative d'Astra de modifier le consensus HTA de l'OMS (1) ou en adoptant des échelles de calcul de risque cardio-vasculaire plus favorables (L'européenne plutôt que la néozélandaise (2)),...

→ en dépistant des malades asymptomatiques par des campagnes d'information grand public dont le message se termine par la petite phrase « parlez-en à votre médecin (p. ex. dans le reflux gastro-oesophagien ou dans les onychomycoses (alors qu'un ongle jaune n'est pas systématiquement une mycose et que ces traitements antifongiques per os ne sont pas anodins (risque d'hépatite))

→ en médicalisant le mal-être : p. ex. en proposant de traiter le syndrome prémenstruel par un antidépresseur ou les enfants turbulents par du Risperdal®...

2) En dramatisant les risques d'une maladie : p. ex. la varicelle ou l'hépatite A.

Au niveau mondial, la tendance des financeurs privés (Fond Global) et publics (Unicef, OMS) est d'élargir la couverture vaccinale à d'autres maladies plutôt que de chercher à administrer les vaccins de base au dernier carré d'enfants non-vaccinés.

3) En sensibilisant le public et les médecins à une maladie peu avant la sortie d'un « nouveau » médicament présenté comme LA solution même si son ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) est faible.

Cela été le cas pour le Serevent® dans l'asthme ou les COXibs dans l'arthrose...

(1) Chevalier P. Very HOT *La Lettre du Gras* 1999;22:1 et 5.

(2) Chevalier P. Evaluation du risque cardiovasculaire : tour d'horizon des différentes tables de risque *Minerva* 2004;3:54-58.

COMMUNIQUE AGENCE EUROPE

Bruxelles, 28/09/2004 (Agence Europe) - Mise en chantier il y a plus de deux ans, la proposition de règlement sur l'usage pédiatrique des médicaments doit enfin voir le jour ce mercredi.

Réclamée depuis longtemps par le Parlement européen et par les pédiatres, cette proposition vise à promouvoir les essais cliniques afin de déterminer, pour tous les médicaments, une posologie adaptée à l'usage pédiatrique.

Il s'agit ainsi de remédier à une situation dans laquelle l'immense majorité des médicaments ne sont jamais testés cliniquement sur des enfants, les laboratoires se contentant de suggérer une réduction de la posologie en la rapportant au poids de l'individu.

La proposition, qui sera dévoilée ce mercredi par le Commissaire Olli Rehn, s'inspire en grande partie d'une réglementation mise en place aux Etats-Unis dès 1997 et qui a permis de lancer plusieurs centaines d'essais cliniques depuis cette date.

Elle prévoit en particulier : - l'obligation de fournir des données sur l'usage pédiatrique lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des nouveaux médicaments; - un système de dérogations à cette obligation pour les médicaments qui n'ont pas d'usage pédiatrique ou lorsque les essais peuvent être dangereux pour les enfants, ainsi qu'une clause visant à éviter que des retards dans la mise à disposition des produits pour les adultes; - la création, au sein de l'Agence européenne des médicaments, d'un comité d'experts chargé de valider les essais pédiatriques; - une extension de six mois du certificat de protection complémentaire des médicaments ayant fait l'objet d'essais chez les enfants - l'introduction d'une autorisation de l'usage pédiatrique pour les médicaments existants, qui s'accompagne d'une protection des données de dix ans pour les nouvelles études réalisées chez les enfants (cet incitant est baptisé PUMA pour Paediatric Use Marketing Autorisation) - un renforcement de la pharmacovigilance pour les médicaments à usage pédiatrique, avec une obligation pour les laboratoires de fournir les résultats des études réalisées chez les enfants; - la mise en place d'un réseau de centres de recherche et d'essais cliniques afin d'améliorer les connaissances sur les besoins et les réactions spécifiques des enfants. La Commission envisage aussi de soutenir la recherche pédiatrique.

VIOXX®, UN SUCCES COMMERCIAL, UNE PUBLICITE BIEN ORCHESTREE, DE NOMBREUSES COMPLICITES

Avant son retrait du marché mondial, le rofécoxib (Vioxx®) avait bénéficié d'un large succès commercial, maintenu malgré des signes de toxicité de cette molécule.

Regards sur le passé pour mieux analyser ce succès, son mécanisme, et en tirer des conclusions utiles pour éviter le retour d'un échec aussi retentissant pour la santé et les deniers publics.

A l'origine du succès, la grande presse et les média

« Soigner son arthrose sans bousiller son estomac », tel était le titre d'un article paru dans un journal local belge (« La Nouvelle Gazette »), fin 1999, lors de la commercialisation du Vioxx®. Un des arguments développés pour demander son remboursement était : « en évitant des complications parfois très graves, nécessitant des traitements lourds, les coxibs contribuent à la réduction des coûts médicaux ».

« Arthrose : la révolution coxib » titrait « le Vif/L'Express » du 19 mai 2000, sous-titrant : « cette nouvelle molécule soulage les patients sans entraîner les détestables effets secondaires des autres traitements. Mais elle est chère. Et pas encore remboursée ».

La pression, par la voie des média, de la firme, pour obtenir un remboursement d'un médicament beaucoup plus cher que les autres AINS était lancée.

En février 2000, la presse radio-télévisée prenait le relais d'une « information » du public qui n'était qu'une publicité médiatique déguisée. Ainsi, en réponse à la question d'un auditeur (?), A. Weinberg répondait le 08/05/2000, au micro de *Matin Première*, à 7 h. 20, sur les antennes de la RTBF, que « ce médi-

cament déjà utilisé par plus d'un million de patients à l'étranger ne présentait pratiquement pas d'effet secondaire ».

Le GRAS avait réagi à l'époque : Action 50 : Rofécoxib (Vioxx®) mars 2000 - Publicité médiatique indirecte à la télévision - Minimisation des effets secondaires.

Relais : la presse médicale et les leaders d'opinion

Dans la presse médicale, les publicités furent ensuite envahissantes pour ce produit conçu « pour libérer de l'emprise de l'arthrose », soit disant « sélectif, puissant, simple », « L'AINS du XXI^e siècle ».

Il a reçu le prix Galien 1999 et nos professeurs d'université n'ont pas tari d'éloge pour ce nouveau médicament. Par exemple :

Pr Reginster : « c'est aussi une molécule qui va autoriser des traitements au long cours, ce qui est à mon sens un élément clé pour une pathologie comme l'arthrose ».

Pr Appelboom (cité dans la *Revue de la Médecine Générale*, qui résume une journée de Rhumatologie à Gembloux, le 9 décembre 2000, ainsi que dans *La Semaine Médicale* avec la même référence) : « Les inhibiteurs spécifiques de la COX-2 sont un premier choix pour les patients à risque (> 65 ans, insuffisance rénale ou cardiaque, cortisone, risques gastro-intestinaux, tabac et/ou alcool, HTA + diurétique et/ou IEC ».

Les études cliniques arrivent en renfort... ou sèment le doute

La publication de l'étude VIGOR en 2000 a jeté les premiers doutes sur la sécurité cardiovasculaire de cette molécule (voir l'article sur les effets indésirables des coxibs). Ces doutes ont été très vite balayés par la firme Merck : « Merck confirms excellent safety (suite page 14)

Le numéro n° 29 du journal de ReMed vient d'être publié. Il aborde la situation de la vaccination dans les pays en développement et les enjeux du marché mondial des vaccins

Vous pouvez le télécharger à ces adresses :

http://www.remed.org/html/fr_welcome.html ou http://www.remed.org/html/fr_journal.html



profile of Vioxx ® » Whitehouse Station, N.J., September 8, 2000 - document for immediate release.

Les congrès internationaux suivaient ces « informations » des firmes : Euler 2001 concluait : « efficacité et sécurité du rofécoxib confirmées, extension des indications » (Patient Care septembre 2001), malgré la découverte du caractère incomplet de la publication des études VIGOR et CLASS et de la publication de nombreuses mises en garde (principalement dans la presse de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) dont La Lettre du Gras fait partie).

Le flop

Le 30 septembre 2004, la firme Merck annonce le retrait du Vioxx ® (voir communiqué-sources d'informations pharmacothérapeutiques indépendantes belges ci-contre). Subitement, des articles fort critiques sont publiés dans la presse médicale scientifique.

Réactions au retrait du Vioxx ® dans la presse médicale scientifique

De très nombreuses réactions ont vu le jour suite à ce retrait.

Citons-en quelques-unes pour faire le tour des différents aspects soulignés.

Le Lancet fait appel, face à un marketing agressif et aveugle des firmes, à une meilleure évaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments avant leur enregistrement (The Lancet. Vioxx : an unequal partnership between safety and efficacy. Lancet 2004; 364 : 1787-8).

Dans le New England Journal of Medicine, Topol s'étonne de la passivité, pendant des années, de la FDA face à des informations indiquant pourtant un risque et appelle à une modification des procédures pour éviter une nouvelle catastrophe semblable (16 infarctus du myocarde ou accidents vasculaires cérébraux pour 1.000 patients traités dans l'étude APPROVE) (Topol E. Falling the Public Health - Rofecoxib, Merck and the FDA. N Engl J Med 2004; 351 : 1707-9).

Les réactions posant le problème de manière plus globale et invitant ainsi à une réflexion

approfondie du problème, nous semblent venir de Dieppe et coll et de Gilles Bardelay. Ces réflexions nous semblent complémentaires. En voici un bref résumé.

Dieppe et coll (Dieppe P, Shah E, Martin R, Jüni P. Lessons from the withdrawal of rofecoxib.. BMJ 2004; 329 : 867-8) font d'abord un résumé de l'intérêt théorique des coxibs, des résultats partiels puis complets des études publiées, du retrait récent du Vioxx ® et des questions que ce retrait pose.

La cardiotoxicité du rofécoxib est-elle un effet de classe des coxibs ?

Ils proposent de nous interroger sur l'utilisation trop importante des AINS (en totalité) dans des douleurs dont l'origine n'est pas inflammatoire.

Comment prévenir, à l'avenir, une telle mésaventure ? En d'autres termes : quelles mesures doivent être prises pour garantir la sécurité des médicaments avant leur commercialisation ?

La surveillance « post-marketing » peut offrir une garantie en ce qui concerne cette sécurité, mais des erreurs méthodologiques peuvent entraîner des conclusions erronées. Dieppe et coll. suggèrent :

- une obligation légale pour toutes les firmes pharmaceutiques d'enregistrer prospectivement toute RCT;

- une obligation légale pour toutes les firmes pharmaceutiques de rendre immédiatement publique tout effet indésirable sérieux mis en évidence dans une étude clinique après la fin de cette recherche;

- s'informer en permanence de tous les effets indésirables similaires à ceux mis en évidence dans les études randomisées et d'observation publiées ou non;

- élaborer progressivement de nouvelles interventions, dans le cadre d'études indépendantes, à large échelle, randomisées, avant l'enregistrement définitif d'un médicament;

- établir une frontière nette entre les firmes pharmaceutiques d'une part et les chercheurs impliqués dans la réalisation d'études ou de synthèses de la littérature d'autre part.

Il est certain que de telles mesures ne satisferont pas l'industrie pharmaceutique, mais elles limiteront le nombre de personnes exposées à des risques imprévus et permettront

(suite page 15)

de disposer de données fiables et non sous influence quant aux effets indésirables d'un médicament, avant mise à disposition complète.

Par ailleurs, un article publié par le journal Le Monde, du 7 octobre 2004, rédigé par Gilles Bardelay, directeur général de la Revue Prescrire, souligne l'importance inhabituelle de cette problématique. Dans ses commentaires, l'auteur se plaint du cynisme des firmes pharmaceutiques, de leur imprévoyance et du manque d'information des prescripteurs et des enseignants du monde universitaire.

Concernant les « leaders d'opinion » qui « se comportent en véritables « dealers » d'idées fausses et de prises de risque insensées » ou les médias grand public « qui se sont faits les colporteurs zélés des mirages promotionnels des firmes pharmaceutiques », Bardelay ne mâche pas ses mots.

Son message le plus important est que chacun doit balayer devant sa propre porte, une collaboration de toutes les personnes « de bonne volonté » étant indispensable pour éviter le retour d'un tel fiasco.

Pierre Chevalier.

GRAS FLAS

Moins d'antibiotiques prescrits = plus d'infections graves ?

Le lecteur intéressé par l'évolution de la résistance des germes aux antibiotiques, suivant la façon dont ils sont prescrits, se souviendra de l'article publié en ce début 2004 par Price et coll. (1).

Ces auteurs avaient étudié l'évolution de la mortalité liée à la pneumonie ainsi que l'évolution des prescriptions d'antibiotiques au niveau d'une cohorte britannique. Il avaient émis l'hypothèse que l'augmentation constatée de cette mortalité liée à la pneumonie était en lien avec la réduction de prescription d'antibiotiques au niveau de cette population. Il s'agissait bien d'une étude écologique, sans possession des données individuelles de traitement de ces patients.

Majeed et coll. (2), pour l'organisation Dr Foster, publie, en octobre dernier, une autre étude, sur des données britanniques également.

Ils comparent les hospitalisations pour problèmes respiratoires versus prescription d'antibiotique dans cette population (données standardisées pour

l'âge et le sexe).

Ils arrivent à la conclusion qu'un moindre taux de prescription d'antibiotiques en pratique ambulatoire n'est pas associé à une fréquence plus grande d'admissions hospitalières pour infections respiratoires. Par contre, il existe une corrélation significative entre ce taux d'admissions et une prescription plus importante d'antibiotiques.

Il faut bien sûr analyser cette dernière relation avec beaucoup de prudence : variation socio-économiques possibles, facteurs d'environnement ou médicaux de biais, plus ou moins grande propension du médecin généraliste à hospitaliser ses patients, prescription d'un antibiotique pour une autre raison que respiratoire, etc.

L'opinion de Price et coll. est cependant à remettre en cause.

Références :

(1) Price D et al. Community-acquired pneumonia mortality : a potential link to antibiotic prescribing trends in general practice. *Respiratory Medicine* 2004;98:17-24.

(2) Dr Foster's case notes. Prescribing of antibiotics and admissions for respiratory tract infections in England. *BMJ* 2004;329:879.

Agence Reuters Health 15th October 2004. Valdécoxib - avertissement de réactions cutanées sévères.

L'Agence Reuter informe que la firme Pfizer serait occupée à modifier la notice de prescription du Valdécoxib aux E. U. et de confirmer mondialement un risque accru de réactions cutanées sévères, par exemple de syndrome de Stevens-

Jonhson, par rapport aux autres médicaments de la même classe. Pour rappel, (voir article dans ce numéro), un nombre plus élevé d'effets dermatologiques indésirables avait déjà été signalé pour le célécoxib et l'EMEA a déjà reçu des rapports de ce type de réactions cutanées sévères pour différents coxibs.

Interdiction d'inciter (financièrement) à switcher.

La firme Glaxo a mis sur pied un programme invitant les médecins britanniques à remplacer dans leurs prescriptions, l'association de salmétérol (Serevent ®) et beclométhasone (Becotide ® ou générique) par une association fixe des deux molécules (Seretide ®). Les médecins étaient payés pour

effectuer ce switch. Le BMJ (1) nous informe que la firme a été containte à l'abandon de ce projet pour non-conformité au Code de Bonne conduite imposé aux firmes pharmaceutiques au Royaume Uni.

(1) GSK found guilty of « switching » patients from combination of salmeterol (Serevent) with beclomethasone to Seretide. *BMJ* 2004;329:875.

