



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

Editorial

DEALERS D'OPINION



Edito	45
Donner systématiquement de l'aspirine aux plus de 70 ans	46
Ne rester pas passif devant PROactive	47
Neuroleptiques atypiques et démence	48
Nouveautés sur le site du GRAS	50
Nouvelles du front... de la publivigilance	51
D.A.D.A.	54
Quoi de neuf à Ouagadougou ?	55
Retrait successif des coxibs ..	56
Des experts du médicament pris dans des conflits d'intérêts	57
Femme et aspirine	58
Brève	59

Les tumeurs sont souvent plus graves quand elles sont infiltrantes : leur symptomatologie reste longtemps pauvre mais quand on les diagnostique, la situation est déjà souvent fort avancée.

Ainsi en est-il de l'industrie pharmaceutique qui est en train d'infiltrer tout notre système de soins via le sponsoring d'associations de patients, le soutien des formations médicales initiales et continuées et bientôt le e-learning, via des leaders d'opinions qui participent aux commissions ministérielles, établissent les consensus EBM (1), voir la définition même des maladies ou des seuils de dépistage.

Le p (2) a été capturé par les firmes : beaucoup d'études sont construites pour les besoins promotionnels de l'industrie pharmaceutique, pas pour ceux des cliniciens qui soignent les malades et qui aimeraient bien savoir si ce nouveau médicament est meilleur que l'ancien traitement de référence !

En effet beaucoup d'études comparent un nouveau traitement par rapport au placebo.

Pourtant ces études de construction très critiquable sont approuvées par des comités d'éthique « indépendants » !

Si nous voulons garder la

confiance du public dans notre indépendance qui est à la base de la relation thérapeutique, nous devons maintenir notre vigilance de praticien.

Aiguisons notre esprit critique pour disséquer le discours promotionnel et réagir : c'est la réaction inflammatoire qui permet à l'organisme de se défendre et de rejeter ce qui est mauvais pour lui. Les abcès sont plus spectaculaires mais moins dangereux à terme que ces tumeurs infiltrantes.

Dans ce sens, la rentrée a vu se concrétiser plusieurs projets promus par le **GRAS** (prescription en DCI) (3) ou s'en prolonger d'autres, portés par Farmaka (Formulaire de référence pour les MG en MRS, informateurs médicaux).

D'autres objectifs restent à atteindre et non des moindres : plus de rigueur dans le travail des comités d'éthique pour approuver les études cliniques, plus de transparence dans la publication des conflits d'intérêts des experts et pourquoi ne pas privilégier, à notre niveau, les formations et les revues qui signalent les conflits d'intérêts, utilisent les niveaux de preuve et les mesures de bénéfice absolu (RRA, NNT) ?

(suite page 30)

(Edito suite).

Le risque d'une pandémie d'influenza réveille la problématique de la levée des brevets en cas de crise sanitaire grave comme lors de la menace du bacille du charbon aux USA...

Apparemment les menaces de levée de brevet du Tamiflu® brandies par divers pays pour faire face à la carence relative de ce traitement dans l'éventualité d'une pandémie grippale n'inquiètent pas trop la firme Roche qui se sent protégée par les difficultés techniques de son mode de production.

Plusieurs articles de cette Lettre du GRAS font échos à ces problématiques.



Marc BOUNITON, MG.

(1) Selling Sickness : How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients by Ray Moynihan and Alan Cassels is published in Canada by Greystone Book (2005) www.greystonebooks.ca and in US by Avalon Publishing Group, www.avalonpub.com
Contact auteurs : alan@alancassels.com

(2) P : probabilité qu'une différence observée soit due au hasard. Notion fréquemment utilisée dans les études cliniques. A partir du moment où le p est inférieur à 5%, on admet que la différence observée entre deux traitements est statistiquement significative.

(3) DCI : www.sspf.be « lu pour vous »; sur le site de Prescrire, une campagne d'information du Collectif Europe et Médicament : <http://www.prescrire.org/cahiers/dossierDciCampagne1.php> et sur le site de l'AP (www.apb.be), les principaux éléments qui ressortent de l'AR.

Donner systématiquement de l'aspirine aux plus de 70 ans ?

Les recommandations américaines de l'U.S. Preventive Service Task Force préconisent de petites doses d'aspirine chez les sujets sans maladie cardiovasculaire avérée mais à risque plus élevé.

Au-delà de 70 ans, la plupart des personnes ont un risque cardiovasculaire élevé en raison de leur âge (94% des hommes et 46% des femmes ont un risque cardiovasculaire global élevé dans la tranche d'âge de 70 à 74 ans en Australie).

Ne serait-il pas plus simple dès lors de donner systématiquement de l'aspirine à toute la population de plus de 70 ans ?

Des auteurs australiens ont élaboré un modèle épidémiologique pour étudier l'utilisation en routine de petites doses d'aspirine (75 à 150 mg) chez les 70 à 74 ans sans maladie cardiovasculaire avérée (10 000 hommes et 10 000 femmes).

Un bénéfice important est noté pour la prévention des infarctus du myocarde (- 389 chez les hommes et - 321 chez les femmes) ainsi que pour la prévention des AVC ischémiques (- 19 chez les hommes et - 35 chez les femmes).

Ces résultats sont associés à une augmentation des hémorragies gastro-intestinales (= 499 chez les hommes et + 572 chez les femmes) et des hémorragies intracrâniennes (+ 76 chez les hommes et + 54 chez les femmes).

Les auteurs pensent qu'il faut résister à la tentation de donner aveuglément de l'aspirine en prévention primaire chez les personnes âgées.

Les bénéfices obtenus pourraient être contrecarrés par les saignements graves constatés.

Les limites de cette publication sont qu'il s'agit d'un modèle épidémiologique.

Les auteurs notent des imprécisions possibles dans la collecte des données.

Les intervalles de confiance sont très larges et ne permettent pas d'établir une différence en faveur des bénéfices ou des risques liés au traitement préventif par aspirine.

Nelson M, Liew D, Bertram M, Vos T. Epidemiological modelling of routine use of low dose aspirin for the primary prevention of coronary heart disease and stroke in those aged ≥ 70 . *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38456.676806.8F (published 20 May 2005).

Ne pas rester passif devant PROactive !

Les glitazones n'ont jamais pu démontrer un avantage clinique réel en termes de prévention de morbidité ou de mortalité dans le traitement du diabète.

Pour convaincre les irréductibles EBMois (Assurancetourix et Cie), il fallait du solide, des critères de jugement forts.

L'étude PROactive, évaluant l'efficacité de la pioglitazone versus placebo, devait démontrer que cette molécule pouvait diminuer le risque d'incidents et de décès cardiovasculaires chez les diabétiques auxquels elle était administrée.

Le protocole de cette RCT prévue sur une durée de 4 ans (1) a pour critère de jugement primaire composite : toute cause de mortalité, infarctus du myocarde non fatal, syndrome coronarien aigu, intervention cardiaque, y compris pontage coronarien ou coronaroplastie percutanée, accident vasculaire cérébral, amputation majeure du membre inférieur (au-dessus de la cheville), pontage ou revascularisation dans le membre inférieur.

Un critère donc très large permettant sûrement de pouvoir montrer une efficacité versus placebo...

Les critères de jugement secondaires sont : les composants individuels du critère d'évaluation primaire et la mortalité cardiovasculaire.

L'étude démarre en avril 2002.

Surprise : le 8 octobre 2005, le Lancet publie les résultats de l'étude (2), arrêtée prématurément.

Nous reviendrons dans une prochaine Lettre du GRAS sur le problème de ces études, de plus en plus nombreuses, qui sont arrêtées prématurément. Les résultats devaient donc être particulièrement intéressants pour justifier un arrêt d'étude !

La conclusion des auteurs dans l'abstract semble, en effet, fort encourageante : la pioglitazone réduit le critère composé de mortalité de toute cause, d'infarctus myocardique non fatal et d'accident cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 ayant un risque cardiovasculaire élevé.

Tiens, quelque chose nous a échappé : nous ne nous souvenions pas de ce critère d'évaluation-là.

En lisant attentivement les résultats dans l'abstract, notre mémoire est ravivée.

Le protocole de l'étude comportait un autre critère d'évaluation primaire, composite également, mais beaucoup plus vaste.

Pour ce critère, l'étude ne montre aucun résultat statistiquement significatif : HR de 0,90 avec IC à 95% de 0,80 à 1,02, $p=0,095$.

Le principal critère secondaire composite (mortalité de toute cause, infarctus du myocarde non fatal et AVC) est lui, par contre significatif : HR 0,84 avec IC à 95% de 0,72 à 0,98, $p=0,027$.

Mais... nous ne nous souvenons plus d'avoir vu ce critère secondaire dans le protocole de l'étude... que nous relisons.

Effectivement, il n'y figure pas.

Conclusion : un critère de jugement primaire dont les résultats significatifs ne sont pas repris dans la conclusion et un critère secondaire construit en cours d'étude ou, plus probablement, lors de l'interprétation des résultats.

Un commentaire dans le même numéro du Lancet (3) attire l'attention des lecteurs sur l'augmentation du risque d'œdème non lié à une insuffisance cardiaque et d'insuffisance cardiaque, ainsi que de prise de poids sous pioglitazone... mais accepte les critères de jugement publiés et ne fait pas de critique concernant leur utilisation dans cette publication.

Adressons-nous donc à la concurrence pour un avis critique : le BMJ publie le même jour une critique des résultats de cette étude (4), résultats présentés lors d'un congrès.

Freemantle insiste fort justement sur l'absence de bénéfice statistiquement significatif observé pour le critère de jugement primaire.

Il explique également pour quelles raisons statistiques le critère de jugement secondaire présenté ne peut jamais avoir qu'une valeur exploratoire mais ne peut servir d'interprétation de l'étude.

Freemantle omet cependant de mentionner que, en plus, ce critère secondaire est construit hors protocole !

Il fallait une preuve. Un semblant de preuve est fourni, mais il ne résiste pas à une lecture attentive. Le comité de lecture du Lancet a-t-il réellement été dupe de ces manquements à la vérité ?

Pierre Chevalier.

(1) Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E et al. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive). *Diabetes Care* 2004;27:1647-53.

(2) Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROactive pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

(3) Yki-Järvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. (Comment) *Lancet* 2005;366:1241-2.

(4) Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events? *BMJ* 2005;331: 836-8.

NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES ET DEMENCE

Les neuroleptiques dits atypiques sont de plus en plus prescrits pour traiter les troubles comportementaux et psychologiques liés à la démence sénile.

Ces molécules (aripiprazole, olanzapine, clozapine, quétiapine, rispéridone) se distinguent principalement des neuroleptiques dits classiques par une activité s'exerçant tant sur les symptômes positifs que sur les symptômes négatifs de la schizophrénie.

Un des motifs du choix préférentiel de ces molécule, dans le traitement de la schizophrénie mais aussi dans d'autres indications, est surtout l'annonce d'un profil de sécurité (voire d'activité) plus favorable pour ces molécules plus récentes.

Cet article propose une mise à jour des connaissances dans cette indication précise des troubles du comportement et des troubles psychologiques des personnes démentes.

1. Efficacité

Une méta-analyse (1) trouve peu d'études (5 RCTs) sur ce sujet du traitement des troubles comportementaux ou psychologiques chez les personnes démentes.

Dans les 3 RCTs qui comparent un neuroleptique dit atypique (rispéridone, olanzapine) à un placebo, le neuroleptique se révèle plus efficace pour un traitement de 6-12 semaines.

Dans les 2 RCTs comparatives, la rispéridone et l'halopéridol ont la même efficacité.

La méta-analyse conduit à une conclusion : la faiblesse des preuves de l'utilité des antipsychotiques atypiques pour traiter les troubles comportementaux et psychologiques liés à la démence (2).

Une autre synthèse méthodique (3) montre que les preuves sont mieux établies pour la rispéridone et l'olanzapine, mais met également en évidence la modestie de l'efficacité avec un risque accru d'AVC.

Une RCT récente montre l'inefficacité de la quétiapine pour calmer l'agitation de personnes démentes institutionnalisées.

Par rapport au placebo, la quétiapine administrée durant 26 semaines aggrave significativement le déclin cognitif de ces personnes (4).

Pour rappel, l'efficacité des neuroleptiques conventionnels dans cette indication n'est pas prouvée : sur 14 essais contrôlés, 2 méta-analyses concluaient qu'il n'y a pas de données claires prouvant leur utilité (5).

Un léger bénéfice sur l'agressivité existe peut-être avec l'halopéridol, au prix d'effets adverses possibles et importants (sommolence, symptômes extrapyramidaux) (6).

2. Effets indésirables

Les effets indésirables des neuroleptiques atypiques sont partiellement différents de ceux observés avec les neuroleptiques dits classiques et peut-être différents également pour les molécules en particulier.

Les effets extrapyramidaux précoces sont plus rares avec des doses d'olanzapine et de rispéridone inférieures à 6 mg par jour (sauf si antécédents) et moins fréquents avec la clozapine (7).

Une dyskinésie tardive n'a pas été observée à ce jour avec la clozapine (7).

Les antipsychotiques atypiques peuvent provoquer une augmentation de poids, une augmentation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie, voire une pancréatite (7).

Les neuroleptiques atypiques peuvent provoquer un diabète (par augmentation du poids corporel mais aussi par d'autres mécanismes) mais le risque est variable suivant les molécules (plus élevé avec la clozapine et l'olanzapine) comme il est présent également avec certains antipsychotiques classiques (chlorpromazine, thioridazine) (8).

La clozapine peut provoquer une agranulocytose

(suite page 49)

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

(1 à 2%), et plus rarement une myocardite ou une cardiomyopathie (7).

Il est communément admis que les neuroleptiques (comme les antidépresseurs, les sédatifs et les hypnotiques) augmentent le risque de chute chez les personnes âgées (9).

Une récente étude (10) évalue le risque de chutes dans une population de personnes âgées institutionnalisées, de 84 ans de moyenne d'âge.

Le risque de chute n'est pas significativement augmenté pour la rispéridone (ni pour les neuroleptiques dits classiques), versus non consommateurs de neuroleptiques.

Pour l'olanzapine, une relation statistiquement significative avec un risque de chute est montré (risque augmenté de 74%).

Cette étude est cependant de courte durée (1 mois) avec des groupes présentant des caractéristiques initiales différentes.

Elle ne semble donc pas pouvoir remettre en question les résultats de la méta-analyse précitée.

Les neuroleptiques atypiques sont également réputés provoquer moins de Parkinsonisme, de dyskinésie tardive ou d'autres troubles locomoteurs.

Ces affirmations semblent devoir être nuancées au vu des études récentes.

Une première étude, rétrospective (11), évalue le risque de survenue de Parkinsonisme dans une cohorte de patients âgés en moyenne de 83 ans, dont la moitié sont institutionnalisés.

Un traitement par neuroleptiques dits classiques est associé à un risque significativement accru de 30% de survenue de Parkinsonisme par rapport aux neuroleptiques dits atypiques.

Ces derniers accroissent significativement le risque de présenter un Parkinsonisme de 60% par rapport aux patients ne consommant aucun neuroleptique.

L'utilisation de hautes doses de neuroleptiques dits atypiques entraîne cependant un risque de survenue de Parkinsonisme similaire à celui observé avec les neuroleptiques plus anciens.

L'autre étude, également rétrospective (12), évalue la survenue de troubles locomoteurs autres que le Parkinsonisme dans la même population globale que celle de l'étude précédente (province de l'Ontario au Canada).

Le risque de présenter une dyskinésie tardive et d'autres troubles locomoteurs n'est pas significativement différent en cas de traitement par neuroleptique dit atypique ou dit classique.

Cette étude ne compare pas les résultats avec ceux d'un groupe ne prenant pas de neuroleptiques.

L'attention a été récemment attirée sur le risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de décès chez les personnes âgées démentes traitées par olanzapine, et de risque accru d'AVC pour la rispéridone.

La FDA a effectué une synthèse des études publiées ou non : 17 études (5 106 patients déments) olanzapine, aripiprazole, rispéridone ou quétiapine versus placebo.

Ces études ont une durée moyenne de 10 semaines. L'incidence moyenne de mortalité observée est de 4,5% pour ces antipsychotiques atypiques versus 2,6% pour le placebo (RR 1,7, pas IC donné), soit une augmentation de risque absolue RIR de 1,9%, soit NNH=52.

Les causes de décès les plus fréquentes sont cardiovasculaires ou infectieuses.

Au vu de ce risque accru de décès chez les personnes âgées démentes avec les neuroleptiques atypiques, la FDA rappelle que, aux USA, ces médicaments ne sont pas enregistrés pour le traitement des troubles du comportement chez les personnes âgées démentes (13).

A l'heure actuelle, nous ne disposons pas de données suffisantes sur le risque d'accidents cérébrovasculaires provoqués par les autres neuroleptiques dits classiques chez les personnes âgées démentes.

La FDA estime cependant que des données limitées suggèrent également une augmentation du risque de décès avec ces molécules (13), probablement sur base d'études de cohorte rétrospectives comme celle montrant un risque similaire entre l'haldol et le neuroleptique dit atypique (14).

Au vu de ces dernières données, le Formulaire MRS fait la recommandation suivante : « Il semble donc prudent, d'une part de réévaluer la nécessité de tout traitement neuroleptique chez des personnes démentes (15), et d'autre part, d'envisager un arrêt d'un traitement par rispéridone ou olanzapine de personnes démentes ayant présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) (16).

Une petite étude récente (17) montre qu'un arrêt du traitement neuroleptique (ancien ou rispéridone) chez 100 patients âgés d'au moins 65 ans, atteints d'une maladie d'Alzheimer probable et institutionnalisés, ne modifie pas significativement leur comportement, ni les symptômes psychiatriques ni la qualité de vie.

Rappelons aussi toute l'importance de la prise en charge non pharmacologique de l'agitation chez les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer

(suite page50)

ou d'autres démences.

Pour y aider soignants et aidants naturels, des guidelines ont été élaborés (par exemple, le guideline de McGonical-Kenney ML et coll (18)).

Références

1. Lee P et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 2004;329:75-8.
2. Hirsch C. Review: limited evidence supports the use of atypical antipsychotic drugs in behavioral and psychological symptoms of dementia. *ACP Journal Club* 2005;142-15.
1. Hien LT, Cumming RG, Cameron ID et al. Atypical antipsychotic medications and risk of falls in residents of aged care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1290-5.
2. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K. Atypical antipsychotics and Parkinsonism. *Arch Int Med* 2005;165:1882-8.
3. Sink K, Holden K, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. *JAMA* 2005;293:596-608.
4. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszak E et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005;330:874-7.
5. Unaforme C. Comment traiter les troubles comportementaux des démences ? *Bibliomed* 395 du 22 septembre 2005.
6. Sink KM et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence. *JAMA* 2005; 293:596-608.
7. Farmacotherapeutisch Kompas. Antipsychotica in Farmacotherapeutisch Kompas 2005.
8. Proietto J. Diabetes and antipsychotic drugs. *Australian Prescriber* 2004;27(5):118-9.
9. Leipzig R, Cumming R, Tinetti M. Drugs and falls in older people: a systematic review and metaanalysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:30-9.
10. Hien LT, Cumming RG, Cameron ID et al. Atypical antipsychotic medications and risk of falls in residents of aged care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1290-5.
11. Rochon PA, Stukel K. Atypical antipsychotics and Parkinsonism. *Arch Int Med* 2005;165:1882-8.
12. Lee PE, Sykora K, Gill SS et al. Antipsychotic medications and drug-induced movement disorders other than Parkinsonism: a population-based cohort study in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1374-9.
13. FDA Issues public health advisory for antipsychotic drugs used for treatment of behavioral disorders in elderly patients? April 11, 2005.
14. Gill S, Rochon P, Herrmann N et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005;330:445-50.
15. CBIP. Neuroleptiques atypiques chez des personnes âgées déments : risque accru d'accidents vasculaires cérébraux. CBIP Bon à savoir 15.03.04.
16. Working group. Guidance notes for the management of behavioural and psychiatric symptoms in dementia and the treatment of psychosis in people with a history of stroke or TIA. Working group (Royal College of Psychiatrists Faculty of old age psychiatry, British Geriatrics Society, Royal College of General Practitioners, Alzheimer Society 5th march 2004).
17. Ballard C, Thomas A, Fossey J et al. A 12-month, randomized, placebo-controlled, neuroleptic discontinuation study in 100 people with dementia: the neuropsychiatric inventory median cutoff is a predictor of clinical outcome. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:114-9.
18. McGonical-Kenney ML, Schutte DL. Non-pharmacologic management of agitated behaviors in persons with Alzheimer disease and other chronic dementing conditions. Iowa City (IA) 2004, (65 p. [132 references]) on www.guideline.gov

NOUVEAUTES SUR LE SITE DU GRAS :

● Publicité pharmaceutique :

le poids des « leaders d'opinion ».

Les firmes pharmaceutiques impliquent dans leurs stratégies commerciales les membres influents de la profession médicale (« leaders d'opinion »). (Prescrire n° 266, novembre 2005, page 777).

● La publicité des firmes pharmaceutiques, facteur essentiel de prescription des médicaments récents (Prescrire n° 264, pp 623-624 septembre 2005).

● Site du CBIP :

- Quelques sites web utiles à propos de l'influenza.
- Modification des modalités de remboursement des fibrates.

- Prescription en DCI à partir du 1er octobre 2005.



<http://www.groupechercheactionsante.com>

ACTION N° 28 : VACCIN PNEUMOCOQUE ADULTE (3/96) : *Discordance dans les délais de revaccination, campagne de vaccination de masse à visée publicitaire, doutes sur l'efficacité du vaccin.* Cfr www.grouperechercheactionsante.com

Les extraits suivants tirés de Vax Info n° 42 (septembre 2005) p. 6 confirment les données avancées à l'époque par le GRAS et la revue Prescrire.

Vax Info est financé par les fabricants de vaccins.

A propos de la prévention des infections à pneumocoques chez les personnes âgées : « De manière schématique, on peut retenir sur base des données actuellement disponibles qu'on ne peut se prononcer sur la protection contre la pneumonie; une protection de l'ordre de 40 à 60% est certaine contre les infections invasives à pneumocoques...

En dehors des cas d'asplénie, tenant compte de données d'immunogénicité et de sécurité, la recommandation pour la revaccination au-delà de 65 ans est actuellement limitée à une seule injection 5 à 7 ans après la première. »

« Rappelons que le Formulaire MRS belge dans son édition 2005, p. 278, ne sélectionne pas de vaccin antipneumococcique pour une vaccination systématique des personnes âgées, en l'absence d'efficacité démontrée chez ceux-ci.

Pour cette raison, les Hollandais ont supprimé son indication chez les personnes âgées (cfr www.formularium.be).

Le Comité Supérieur d'Hygiène reste très optimiste quant à l'intérêt de cette vaccination cfr http://www.health.fgov.be/CSH_HGR/Français/Brochures/fr2004_pneumo.pdf

ACTION N° 55 : ANTITUSSIFS CHEZ LES ENFANTS (2/01) : *utilisation inadéquate et notice scientifique inadaptée.*

Le Centre Belge de Pharmacovigilance a récemment été informé de la survenue d'effets indésirables chez un petit enfant traité par des suppositoires bébé d'Eucalyptine Pholcodine® (contenant de l'eucalyptol, de la pholcodine, du gaïacol et du camphre) cfr www.cbip.be

Folia Pharmacothérapeutica août 2005 **32**: 72.

Le GRAS a déjà attiré l'attention du ministre sur ce problème.

ACTION N° 62 : DEPISTAGE DES MALADIES ACIDODEPENDANTES (11/01) ASTRA-ZENECA et THERABEL : *Manque de preuves justifiant une prise en charge médicamenteuse plus précoce et risque d'un surplus de prescriptions non justifiés.*

A mettre en parallèle avec les dérapages budgétaires constatés qui ont entraîné les nouvelles conditions de remboursement des IPP... plutôt indignes.

Le ministre devrait lire La Lettre du GRAS !

ACTION N° 67 : RUPTURES DE STOCKS 9/02) : *Politique délibérée de marketing contraire aux règles en usage.* Cfr La Lettre du GRAS décembre 2002: 36;51-2.

Le GRAS avait déjà dénoncé ce phénomène ainsi que la politique des quotas maximums imposés par plusieurs fabricants pour l'achat d'un certain nombre de médicaments.

Les lettres aux médecins s'accumulent annonçant une fois la rupture de stock d'un produit puis son retour sur le marché au point d'ériger cette pratique en système promotionnel.

Cela fait penser à la politique promotionnelle de Sony relative à sa nouvelle console portable quand des ruptures de stocks sont provoquées pour exacerber la demande (production à flux tendu ou, plus wallon, ferrer le poisson !).

Dans un article paru dans le numéro 3/2005 des Annales Pharmaceutiques Belges (www.apb.be) intitulé « Ruptures de stocks : pas d'éclaircie en vue ? », François Bonheure explicite ce problème en ces termes : « Les différentes causes de ces problèmes sont plus ou moins bien connues. Les deux principales sont l'offre pléthorique en matière de médicaments génériques et les systèmes de contingentement instaurés depuis quelques années par les grandes entreprises pharmaceutiques pour protéger leurs produits phares. (...) Qui dit contingentement, dit inévitablement commerce parallèle de médicaments. Et là, les choses se corsent car, dans notre pays, le sujet semble délicat. Il n'est pas tabou, non. Mais de là à en parler volontiers, il y a de la marge... En répondant à notre petit sondage, certains pharmaciens avaient eux aussi pointé un man-

(suite page 52)

que de communication, essentiellement de la part des firmes. Et ce peu d'informations sur le sujet génère des rumeurs, rumeurs de quotas délibérément sous-évalués, de marchés parallèles florissants, tantôt au Nord, tantôt au Sud du pays, orchestrés ou non par des opérateurs étrangers, etc., etc. »

ACTION N° 80 : PROMOTION DU DUROGESIC DANS LES DOULEURS ARTHROSIQUES PAR JANSSEN-CILAG (09/04) : *risque de banalisation d'un antidouleur morphinique.*
Lettre à l'Inspection de la Pharmacie.

Le Durogesic® possède comme indication officielle : « traitement de la douleur chronique due à un cancer et de la douleur rebelle qui requiert un traitement par des analgésiques opioïdes. »

Nous avons averti l'inspection de la pharmacie, en octobre 2004, de la réception d'un document émanant de la firme et adressé à tous les médecins généralistes (et autres ?).

Ce document promotionnel adressait un message fort différent des indications strictes reprises dans la notice : « Le patch Durogesic matrix est indiqué en cas de douleur chronique suite à un cancer ou à des douleurs tenaces telles que :

- la douleur liée à l'arthrose
- la douleur consécutive à des tassements vertébraux
- la lombalgie basse (p.e. « Failed Back Surgery Syndrome »)
- la douleur due à l'arthrite rhumatoïde
- certaines douleurs neuropathiques. »

Nous estimions que ce document ne respectait ni l'esprit ni le contenu de la notice scientifique et incitait à une prescription inadéquate avec les éventuels risques, entre autres de toxicomanie, qui pourraient en découler.

Nous n'avons pas reçu de suivi de l'inspection de la Pharmacie (hormis une lettre confirmant la réception de notre courrier).

Les médecins prescripteurs ont reçu récemment un autre document promotionnel de la firme Janssen-Cilag annonçant l'introduction de Durogesic matrix en conditionnement de 10 patches, document reprenant le texte suivant : « Nous insistons sur le fait que Durogesic est exclusivement indiqué dans le traitement de la douleur chronique due à un cancer, et de la douleur tenace qui requiert un traitement par un analgésique opioïde.

Pour des patients souffrant de douleur chronique n'exigeant pas de traitement par un analgésique

opioïde, le traitement par Durogesic n'est donc pas indiqué. »

Voici donc la correction demandée.

Ce message corrigé est-il bien celui transmis au corps médical lors des visites des délégués de la firme ?

Merci à nos lecteurs de nous communiquer le message que vous recevrez.

ACTION N° 83 : ARTICLE DU SOIR SUR LE CRESTOR® (Le Soir du 21/11/04) : *publicité médiatique déguisée pour un médicament sur ordonnance. Implication des leaders d'opinion lors du lancement d'un nouveau médicament.*

Le GRAS avait interpellé le ministre Demotte en raison d'un article paru dans la presse grand public et intitulé : « Cardiologie : l'hypertension bridée par un médicament utilisé dans la lutte contre le cholestérol. Une statine à effets collatéraux bénéfiques. »

Notre étonnement portait sur le fait que non seulement le nom générique de la statine y était cité : la « rosuvastatine », mais également le nom de marque déposée « Crestor®. »

Ne s'agissait-il pas d'une forme de publicité déguisée pour ce médicament ?

Nous nous inquiétons dans ce courrier de l'influence que peut avoir ce type d'article sur le comportement prescripteur du médecin.

La pression des patients est un paramètre important dans la décision de prescrire.

L'information du grand public par la presse est de plus en plus utilisée dans la démarche de lancement d'un nouveau médicament.

Nous rappelons la grande campagne de presse qui avait accompagné la commercialisation des premiers anti-inflammatoires Cox 2 sélectifs et l'impact qu'elle a eue sur les prescriptions.

Nos questions au ministre étaient les suivantes :

Cette forme de publicité est-elle légale ?

Quelle est la législation actuelle en la matière ?

La réponse du ministre est :

« Votre lettre du 7 février 2005 relative à la publicité médiatique indirecte pour des médicaments soulève des questions difficiles et délicates : celle de la relation entre les médias, les scientifiques et/ou l'industrie pharmaceutique et celle des informations sur les médicaments dans les médias.

(suite page 53)

La santé, et particulièrement le développement et la mise sur le marché de nouveaux médicaments, sont des domaines extrêmement sensibles pour lesquels l'offre et la demande d'informations sont très importantes.

L'industrie pharmaceutique, comme n'importe quel autre secteur industriel ou économique, veut également faire connaître le résultat de ses investissements et de ses recherches, notamment à l'intention de ses actionnaires.

L'exercice consiste donc à concilier le droit légitime des sociétés de donner une information institutionnelle générale, objective et pondérée sur le résultat de leur recherche et l'interdiction de faire de la publicité auprès du public pour des médicaments sur prescription.

Les conférences de presse à caractère clairement promotionnel pour un médicament, organisées à l'intention de la presse grand public, sont interdites, de même que la diffusion auprès de cette presse de dossiers publicitaires.

Mes services sont intervenus à plusieurs reprises pour faire annuler une conférence de presse projetée par une firme pharmaceutique ou pour dresser procès-verbal si la conférence de presse avait déjà eu lieu.

De plus, toute publicité auprès du public relative à un médicament est interdite si elle comporte un élément qui se référerait à une recommandation émanant de scientifiques, de professionnels de la santé ou de personnes qui, bien que n'étant ni des scientifiques, ni des professionnels de la santé, peuvent, de par leur notoriété, inciter à la consommation de médicaments.

Cette disposition légale n'est évidemment applicable que si les scientifiques ou les professionnels de la santé en question se sont exprimés à l'invitation de la firme, dans le cadre de la promotion du médicament.

Elle n'est pas applicable si ces personnes ont fait état, d'initiative et en toute indépendance, d'une opinion personnelle ou des résultats de recherches dont ils assument l'entière responsabilité, dans un cadre scientifique, en dehors de tout contexte promotionnel.

Ces déclarations relèvent de l'éthique personnelle et éventuellement de celle des organes de presse qui les relayent.

Il en est de même pour les informations que les journalistes publient de leur propre initiative.

L'attribution d'une récompense est, par exemple, toujours une occasion d'attirer l'attention sur cer-

taines recherches et sur les médicaments qu'elles concernent.

La question que vous soulevez est donc extrêmement pertinente car il est clair que, même si elle est livrée de manière tout à fait indépendante de l'industrie pharmaceutique, une telle information publiée dans la presse peut avoir des effets de type publicitaire.

Mais cette information n'est pas soumise à la législation sur la publicité relative aux médicaments; elle relève de la liberté du journaliste et est donc soumise à la déontologie journalistique.

Une enquête devra montrer si l'information parue dans l'article dont vous m'avez transmis la copie fait suite ou non à une action de nature promotionnelle menée par la firme qui commercialise le médicament en question. »

Les réflexions du GRAS à ce sujet seront publiées dans la prochaine Lettre.

ACTION N° 86 : POUR UNE PUBLICATION DES CONFLITS D'INTERETS DES EXPERTS PARTICIPANT AUX COMMISSIONS DU MEDICAMENT (11/05) :

Au Ministère de la Santé et à l'INAMI, des commissions d'experts décident de l'enregistrement et du remboursement des médicaments.

Certains experts, ayant des liens avec l'industrie pharmaceutique, se retrouvent juges et parties au sein de ces commissions.

Le GRAS réclame plus de transparence dans ce domaine et que les experts concernés ne puissent sur les dossiers où ils sont susceptibles de présenter des conflits d'intérêts.

Le GRAS a écrit à Monsieur Johan De Cock, administrateur général de l'INAMI, pour connaître les pratiques en cours au sein de la Commission du Remboursement du Médicament et obtenir la publication des conflits d'intérêts des experts de la dite commission telle que prévue par la loi.

Une démarche identique est en cours vis-à-vis du Ministre Rudy Demotte en ce qui concerne la Commission du Médicament.

ACTION N° 87 : TRANSPARENCE DANS LES DECISIONS OFFICIELLES BELGES :

Directive CEE 2004/27/EC sur le médicament :
« Les Etats membres veillent à ce que l'autorité

(suite page 54)

compétente rende accessible au public (...) l'ordre du jour de ses réunions, les comptes rendus de ses réunions, assortis des décisions prises, le détail des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires. »

Lettre à Monsieur le Ministre Demotte ce 24 novembre 2005 lui demandant les dispositions prises par la Belgique, et plus particulièrement par ses services, pour l'application de cette directive.

 **D. A. D. A.** 

(Pêché sur Internet... origine inconnue)

*J'ai plus de 50 ans, je deviens dada !!!
Qu'est-ce qu'être « D.A.D.A. ? »*

Je crains que bon nombre de quadras et de quinquas parmi nous ne se reconnaissent.

Récemment, j'ai été diagnostiquée D.A.D.A. - Déficit d'Attention Dû à l'Age.

Voilà comment cela se manifeste :

« Je décide de laver ma voiture. Alors que je vais vers le garage, je remarque qu'il y a du courrier sur la table de l'entrée.

Je décide de regarder le courrier avant de laver la voiture.

Je pose mes clés de voiture sur la table, je mets dans la corbeille à papiers, en dessous de la table, tout le courrier publicitaire et remarque que la corbeille est pleine !

Alors, je décide de reposer les factures sur la table et de vider d'abord la corbeille.

Mais, je me dis que puisque je vais être à côté de la boîte aux lettres quand je vais aller sortir la poubelle, autant préparer d'abord le règlement des factures.

Je prends mon carnet de chèques sur la table et je vois qu'il ne me reste plus qu'un seul chèque.

Mon autre chéquier est dans mon bureau, donc j'y vais et je trouve sur le bureau la boîte de Coca que j'ai commencé à boire.

Je vais chercher mon chéquier, mais, avant tout, il faut que j'enlève ce Coca de là avant de le renverser accidentellement.

Je remarque qu'il commence à devenir tiède, je décide donc de le mettre dans frigo pour le rafraîchir.

Alors que je me dirige vers la cuisine avec le Coca, le vase sur le comptoir me saute aux yeux : les fleurs ont besoin d'eau !

Je pose le Coca sur le comptoir et découvre mes lunettes pour lire que je cherchais depuis le matin.

Je me dis que je ferais mieux de les remettre dans mon bureau, mais avant, je vais donner de l'eau aux fleurs.

Je repose les lunettes sur le comptoir, remplis un pichet d'eau et, soudain, j'aperçois la télécommande.

Quelqu'un l'a laissée sur la table de la cuisine.

Je me dis que ce soir, quand on va vouloir regarder la télé, je vais la chercher partout et je ne me souviendrai plus qu'elle est dans la cuisine.

Je décide donc de la remettre dans le salon où est sa place, mais avant je vais donner de l'eau aux fleurs.

Je donne de l'eau aux fleurs, mais j'en renverse la plus grande partie sur le sol.

Alors, je remets la télécommande sur la table, vais chercher un chiffon et je nettoie les dégâts.

Ensuite, je reviens dans l'entrée en essayant de me souvenir de ce que je voulais faire.

A la fin de la journée, la voiture n'est pas lavée, les factures ne sont pas payées, il y a un Coca tiède sur le comptoir de la cuisine, les fleurs n'ont pas assez d'eau, je n'ai pas mon nouveau chéquier, je ne trouve pas la télécommande, je ne sais pas où sont mes lunettes et je n'arrive pas à me souvenir de ce que j'ai fait des clés de voiture.

Quand je me rends compte que rien n'a été fait aujourd'hui, je n'y comprends rien parce que je n'ai pas arrêté de la journée et que je suis complètement crevée !

Pour ceux qui se posent des questions sur l'efficacité des médicaments dans la maladie d'Alzheimer, allez voir la dernière Therapeutic Letter n° 56 sur www.ti.ubc.ca/pages/letter56.htm et vous conforterez votre impression que l'humour est moins toxique que les médicaments pour une efficacité comparable...

Quoi de neuf à Ouagadougou ?

La lettre du CEDIM (Centre de Documentation et d'Information du Médicament) est le bulletin d'information pharmacothérapeutique du Burkina Faso.

Elle est actuellement dans sa 10^{ème} année de publication : elle n'est donc plus tout à fait jeune.

Ce qui est neuf, c'est le contact entre le GRAS et le CEDIM.

Le Dr Clotaire NANGA a fait récemment des stages à la revue PRESCRIRE.

Il y a découvert la Lettre du GRAS.

Dans le cadre de LA collaboration ISDB (International Society of Drug Bulletin), il propose un échange entre « La lettre du CEDIM » et « La Lettre du GRAS. »

Le Dr Clotaire Nanga est pharmacien et responsable du CEDIM, une structure du ministère de la santé au Burkina Faso, chargée de la promotion de l'usage rationnel du médicament.

Il nous présente le CEDIM comme suit :

« Les missions dévolues au CEDIM sont

- assurer la collecte, l'évaluation, le stockage et la diffusion de l'information sur le médicament et la thérapie à l'endroit des professionnels de la santé et du public
- participer au système de pharmacovigilance avec les autres structures compétentes
- participer aux activités de formation, d'information, d'éducation et de recherche sur le médicament et la thérapie avec les autres services compétents.

Parmi les activités menées au CEDIM figurent :

- l'édition de « La lettre du CEDIM ». Ce bulletin paraît 4 fois par an et est membre de l'ISDB (comme la Lettre du GRAS)
- la tenue d'une bibliothèque comprenant des ouvrages essentiels de médecine, pharmacologie et thérapeutique, et l'abonnement à quelques revues et bulletins qui viennent régulièrement en appui à la documentation existante
- la participation à de nombreux forums et réseaux de discussion en ligne qui traitent des questions du médicament notamment sur le continent africain. »

En parcourant La lettre du CEDIM de juin 2005, une évidence nous frappe : les mêmes thèmes que

chez nous sont abordés, les questions soulevées sont universelles :

- Améliorer ses compétences par la formation continue : « consacrer 4 heures par semaine à sa formation personnelle, choisir ses lectures en fonction de ses besoins actuels et ultérieurs... ».

La bibliothèque du CEDIM est mise à disposition de ceux qui souhaitent compléter leur besoin d'information.

- Association paracétamol / dextropropoxyphène : attention au surdosage : « Le dextropropoxyphène est largement commercialisé en association au paracétamol, alors qu'en fait il n'est pas démontré que cette association soit plus efficace que le paracétamol pris seul. En raison de la balance bénéfices - risques défavorable de cette association, l'agence britannique du médicament a annoncé un plan de retrait du marché de cette association »
- Des coxibs encore retirés du marché ! Cet article est publié in extenso dans La Lettre du GRAS.

- Risques d'interactions médicamenteuses : 7 principes pour une bonne pratique (à partir d'un article publié dans la revue Prescrire en 2005)

- Le paludisme : 1^{re} cause de mortalité en Afrique : que : « Le paludisme est un des rares fléaux qui ait traversé les siècles sans jamais perdre de son activité (Pr P Aubry). Pire, la maladie progresse en Afrique. Selon les statistiques nationales (Burkina Faso), le paludisme a représenté en 2003, 54% des motifs de consultation et 43% des causes de décès tous âges confondus. A défaut de l'éradiquer, l'application rigoureuse de méthodes simples de protection et un recours précoce à un centre de santé peuvent contribuer efficacement à diminuer la mortalité. » La situation est bien entendu différente en Belgique. Un problème aussi important au niveau mondial ne peut que nous concerner tous.

- Les diarrhées des enfants : comment assurer une bonne prise en charge ? « Pour la pratique : réhydrater, réhydrater, réhydrater... »

- Le lavage des mains : une mesure essentielle « On ne répétera jamais assez : lavons-nous les mains ! Le lavage des mains fait partie des mesures de base pour éviter la transmission des maladies infectieuses. Malheureusement, cette pratique est encore très souvent négligée aussi bien à domicile, dans les lieux de travail que dans les formations sanitaires. » Cette même phrase pourrait être dif-

(suite page 56)

fusée chez nous !

- L'article propose très concrètement des techniques simples et rigoureuses de lavage des mains : lavage simple, lavage antiseptique et lavage chirurgical.
 - Les sources documentaires : le dictionnaire Vidal « mieux connaître les fondements du dictionnaire Vidal, afin de mieux l'exploiter. »
 - Forum : médicaments génériques : l'Inde a changé sa loi, les choses se compliquent (à partir du site msf.fr).
- Le fond documentaire propose quelques sites : le

cbip.be (!), prescrire, afssaps, who.

Les articles sont bien documentés, agréables à lire. Le comité de lecture est bien étoffé et résolument international. Bref, nous sommes séduits par la qualité de La lettre du CEDIM !

Jeannine Gailly.

La Lettre du GRAS publie ci-dessous la version intégrale de l'article sur les coxibs publié dans la Lettre du CEDIM de juin 2005.

RETRAIT SUCCESSIF DES COXIBS

Dans le n° 22 de décembre 2004, La Lettre du CEDIM faisait état des problèmes posés par les coxibs; ce groupe de « nouveaux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) » qui seraient des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2.

Leur particularité serait de bloquer la production de certaines substances appelées prostaglandines, responsables de l'inflammation.

Ils auraient cependant une moindre action sur la production d'autres prostaglandines, comme celles qui participent à la protection de l'estomac.

Le coup de massue :

Plusieurs essais cliniques, portant au total sur plusieurs milliers de patients, ont montré une augmentation de la mortalité totale sous *rofécoxib*.

Ce médicament est retiré du marché mondial en novembre 2004.

Les gens ont continué d'ouvrir le bon œil !

Les dégâts cardiovasculaires des coxibs se sont confirmés.

Un essai du même type a montré une augmentation des thromboses et des insuffisances cardiaques sous *célécoxib* (Celebrex®, commercialisé au Burkina Faso).

L'Agence française des produits de santé et l'Agence européenne du médicament ont conclu que « l'augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires est un effet de classe des inhibi-

teurs de la cox-2 ».

Les résumés des caractéristiques (RCP) des coxibs sont alors modifiés : Les coxibs sont désormais contre indiqué chez les patients ayant une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral.

Une mise en garde est introduite quant aux patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire.

Compte tenu de ces risques cardiovasculaires, il est recommandé d'utiliser la plus petite dose efficace pour la plus courte durée de traitement.

La vérité nous libérera :

En février 2005, deux commissions de la Food and Drug Administration (FDA) ont reconnu les risques cardiovasculaires du *célécoxib*, du *valdécoxib* et du *rofécoxib*, mais elles se sont prononcées pour le maintien sur le marché de ces médicaments.

Selon une enquête du *New York Times*, 10 des 32 membres des commissions auraient travaillé durant les dernières années pour les firmes concernées.

Sans leurs votes, largement favorables au maintien sur le marché, les résultats auraient été inversés pour 2 des coxibs examinés.

En début avril 2005, la FDA américaine a demandé le retrait du marché du *valdécoxib* (Bextra®, non commercialisé au Burkina Faso), du fait d'une balance bénéfices-risques défavorable.

L'Agence européenne a fait de même.

(suite page 57)

L'agence britannique a précisé avoir connaissance au niveau international de 155 observations d'atteintes cutanées graves (dont des syndromes de lyell), survenues le plus souvent dans les 2 à 3 premières semaines sous *valdécoxib*.

La FDA a mentionné le risque notamment d'hémorragies digestives potentiellement mortelles sous coxibs.

Le *valdécoxib* est un métabolite du *parécoxib* (Dynastat®), c'est-à-dire que dans l'organisme humain, le *parécoxib* subit des modifications chimiques et se transforme en *valdécoxib*.

Le *célécoxib* (Celebrex®) quant à lui est toujours vendu au Burkina Faso.

Références

1- Afssaps « Sécurité d'emploi des coxibs : nouvelles contre-

indications et mises en garde - concernant le risque cardiovasculaire » : 17 février 2005. Site internet <http://afssaps.sante.fr>

2- Harris G et Berenson A « 10 voters on panel backing pain had industry ties » New York Times du 25/02/2005. Site internet <http://www.ahrp.org>

3- Prescrire Rédaction « coxib, suite : demies mesures et maintien sur le marché » *rev Prescrire* 2005 ; **25** (260) : 2.

4- Food and Drug Administration « FDA public health advisory. FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) » 7 avril 2005. Site internet <http://www.fda.gov>

5- Prescrire Rédaction « coxibs, suite : retrait du valdécoxib » *rev Prescrire* 2005 ; **25** (261) 350.

6- Groupe Qualité, Lettre bimensuelle. N° 22 · Mai 2005 première quinzaine.

DES EXPERTS DU MEDICAMENT PRIS DANS DES CONFLITS D'INTERETS

Un tiers des experts interrogés par la revue *Nature* avouent avoir des liens avec l'industrie pharmaceutique.

Jean-Michel Bader [20 octobre 2005] *Le Figaro*
(transmis par ReMeD)

La revue savante britannique *Nature* publie aujourd'hui une enquête révélant les liens étroits entre des chercheurs et des médecins experts du médicament d'une part, et les firmes pharmaceutiques, d'autre part.

Plus d'un tiers des 685 auteurs étudiés ont déclaré un conflit d'intérêt potentiel avec un ou plusieurs laboratoires.

Et dans 49% des cas étudiés, les recommandations qu'ils établissent, souvent au nom de sociétés savantes, pour les règles du bon usage des nouveaux médicaments, ne mentionnent jamais ces conflits d'intérêts.

Selon Jim Giles, auteur de l'enquête, 70% des groupes d'experts en question sont touchés par le phénomène.

Dans la vie d'un futur médicament, après des essais sur l'animal, des essais cliniques sur l'homme sont

organisés.

Depuis septembre 2004, les grandes revues médicales qui publient le résultat de ces essais ont décidé de réclamer que tout essai soit préalablement déclaré aux autorités sanitaires.

Une fois tous les essais terminés, le dossier complet est étudié par la commission d'autorisation de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) en France, ou par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis.

Une fois le médicament autorisé sur le marché, il faut encore élaborer des recommandations de bon usage du médicament.

En France, c'est l'Afssaps qui produit ces recommandations.

Mais aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, il suffit d'avoir une qualification professionnelle, d'être affilié par exemple à l'Association américaine du diabète ou à la Société royale de médecine britannique, et de respecter une méthodologie de base.

Or ces groupes autoproclamés sont infiltrés par l'industrie à un niveau inégalé : sur 200 groupes élaborant des recommandations mondiales, déclarés en 2004 aux Etats-Unis, seuls 90 relèvent des

(suite page 58)

détails sur les conflits d'intérêts de leurs auteurs et seulement 31 de ces groupes sont libres de toute influence industrielle.

Plus d'un tiers des groupes comprenait au moins un membre titulaire d'actions de la compagnie dont on étudiait le médicament.

Or, pour Bruce Fye (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota), les médecins sont influencés directement par ce type de recommandation qui a un effet direct sur les ventes et donc sur la cote boursière des firmes.

Un exemple de ces recommandations « orientées » : dans le traitement de l'anémie des sujets contaminés par le VIH, un groupe d'experts avait été sélectionné par Paul Volberding (université de Californie, San Francisco).

Ce pionnier de la recherche sur le sida l'a fait à la demande de Ortho Biotech, une firme américaine qui a payé les six experts, dont M. Volberding.

Le groupe a bien évidemment recommandé l'usage prioritaire du produit commercialisé par Ortho Biotech.

« C'est grave à partir du moment où les recommandations sont faussées ou mauvaises.

Il faudrait alors remonter aux experts pour savoir s'ils ont des conflits d'intérêts déclarés », estime un

pharmacologue parisien expert de l'Afssaps.

Normalement nos voisins d'outre-Manche sont protégés de ces dévoiements : des recommandations officielles sont établies par un institut officiel.

En fait, les meilleurs experts sont souvent très tôt recrutés par l'industrie.

NDRL : La lecture d'une « recommandation » ou plus exactement de recommandations faites par un groupe d'experts, nécessite une analyse critique, comme celle qui est de mise pour toute publication ou présentation médicale.

Les recommandations doivent avoir un lien clairement indiqué avec les publications qui les motivent, littérature qui sert de fondement au guide de pratique dont les recommandations ne constituent qu'une partie, toujours plus dépendante de l'avis des experts qui établissent le guideline.

L'analyse critique de guideline est bien codifiée et les auteurs qui respectent une méthodologie stricte en mentionnent l'utilisation, par exemple par un niveau de preuves dans la littérature et un score de recommandation y afférent qui figurent dans la publication.

La mention des conflits d'intérêts est un des éléments exigés, par exemple dans le score AGREE accepté et validé en Europe.

FEMME ET ASPIRINE



1. AAS en prévention cardiovasculaire

Le bénéfice de l'administration préventive d'acide acétylsalicylique pour les affections cardiovasculaires est bien connu et universellement admis.

En fait, cet intérêt est montré chez l'homme, particulièrement s'il est âgé de plus de 50 ans et dans le cadre de la prévention de l'infarctus du myocarde; l'incidence d'accident cérébrovasculaire ischémique est, elle, peu modifiée (1).

Ces données devaient encore être confirmées pour la femme.

Ridker et coll. (2) ont réalisé une étude clinique randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle auprès de 39.876 femmes âgées d'au moins 45 ans, dont plus de la moitié étaient ménopausées, et toutes sans anamnèse positive d'affection cardiovasculaire.

Une dose de 100 mg d'acide acétylsalicylique administrée un jour sur deux, sur 10 ans de suivi moyen, ne montre pas de diminution significative d'événements cardiovasculaires majeurs (RR 0,91; IC à 95% de 0,80 à 1,03; p=0,13).

Le risque d'accident vasculaire cérébral est significativement diminué particulièrement s'il est ischémique (RR 0,76; IC à 95% de 0,63 à 0,93; p=0,009). Le risque d'infarctus du myocarde, n'est pas diminué.

Le risque de saignement gastro-intestinal grave est augmenté (RR 1,40; IC à 95% de 1,07 à 1,83).

Une analyse en sous-groupe montrerait un avantage pour les femmes d'au moins 65 ans mais ceci demande confirmation.

Il n'y a donc pas de preuve de l'intérêt global de l'administration d'une faible dose d'acide acétylsalicylique (suite page 59)

licylique (100 mg tous les 2 jours) chez une femme en prévention cardiovasculaire primaire.

2. ASS à faible dose et prévention primaire d'un cancer

Dans une des innombrables recherches effectuées lors de la Women's Health Initiative Study (WHI), les auteurs (3) ont évalué l'intérêt potentiel de l'administration préventive d'une faible dose d'acide acétylsalicylique (100 mg un jour sur 2) sur la survenue d'un cancer.

L'administration d'aspirine n'influence pas le risque de survenue de tout cancer (RR, 1,01; IC à 95% 0,94-1,08; p=0,87), de cancer du sein (RR 0,98; IC à 95% 0,87-1,09; p=0,68), de cancer colorectal (RR 0,97; IC à 95% 0,77-1,24; p=0,83), ou d'un autre cancer, à l'exception, peut-être du cancer des poumons (tendance à une moindre survenue: RR 0,78; IC à 95% 0,59-1,03; p=0,08).

Aucune réduction d'emortalité en lien avec ces différents cancers n'est observée sinon pour celle provoquée par le cancer du poumon (RR 0,70; IC à 95% 0,50-0,99; p=0,04).

Pour les auteurs, un bénéfice de l'administration d'une faible dose d'acide acétylsalicylique (100 mg tous les deux jours) en prévention du cancer du poumon ne peut être exclu, ni l'éventualité de l'efficacité de doses supérieures (mais leur étude n'apporte aucun élément pour conforter cette affirmation).

3. ASS et autres AINS et cancer colorectal

Une autre recherche (4), étude de cohorte celle-ci, évalue l'efficacité préventive de l'acide acétylsalicylique (et autres AINS) spécifiquement sur le cancer colorectal.

Elle se base sur la célèbre Nurses' Health Study, cohorte de 121.701 femmes infirmières américaines âgées de 30 à 55 ans en 1976 avec un suivi remarquable de 90%.

Pour cette étude-ci, les données de 82.911 participantes sont récoltées tous les 2 ans de 1980 à 2000. La consommation de l'acide acétylsalicylique et

des AINS est quantifiée ou semi-quantifiée (1 unité AAS = 325 mg; autres AINS par comprimé administré).

Cette étude montre un bénéfice préventif de l'administration d'acide acétylsalicylique dans cette population féminine pour plus de dix ans d'utilisation d'une dose supérieure à 6 unités par semaine; le bénéfice maximal est observé pour une consommation dépassant 14 unités par semaine.

Pour les autres AINS, un bénéfice est observé pour une consommation d'au moins 2 comprimés par semaine et est dose dépendante également.

Aucun bénéfice n'est enregistré pour l'administration du paracétamol durant 10 ans.

Il faut noter, dans cette étude, des facteurs confondants possibles : plus de consommation d'alcool et de folates chez les grosses consommatrices d'AAS.

A prendre en considération aussi le risque de saignements majeur : RR de 1,57 si > 14 unités d'AAS/semaine, de 1,40 si 6-14 unités/semaine et de 1,07 si 2-5 unités/semaine.

D'après nos calculs, tout ceci représente un NNT = 8.333 pour prévenir un cancer colorectal supplémentaire avec toute dose d'AAS administrée durant 20 ans, pour un NNH de saignement sévère (transfusion, hospitalisation) de 110 si > 14 unités AAS par semaine.

Conclusion

Il n'existe pas de bénéfice clinique pertinent démontré pour recommander l'administration d'acide salicylique en prévention primaire chez la femme.

Pierre Chevalier

Références

1. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
2. Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.
3. Cook N, Lee IM, Gaziano M et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer. *JAMA* 2005;294:47-55.
4. Chan A et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;294:914-23.

BREVE

BREVE

BREVE

Sur le site www.prescriptionforchange.org : un petit clip animé et chanté (du country) : « The Drug I need » : l'histoire d'une petite gelule joyeuse, le progeneratorivox, produit par Squabb-

MerlCo, qui soigne je ne sais pas trop bien quoi mais avec plein d'effets secondaires.

Très américain, mais amusant...

G.R.A.S.

Groupe de recherche et d'action pour la santé

Rue de Courcelles 154 □ 6044 ROUX

Compte 068□2092265□02

Cotisation annuelle : 25 €

Abonnement annuel à La Lettre du GRAS : 13 €

Les membres du GRAS constituent l'assemblée générale de notre asbl.

Ils participent activement à nos réflexions et nos actions, sont présents aux conseils d'administration s'ils le désirent et reçoivent le courrier interne de notre association.

Ils reçoivent bien évidemment aussi la « Lettre du Gras ».

Les lecteurs qui désirent poser leur candidature comme membre de notre association peuvent adresser une demande écrite au conseil d'administration.

La cotisation annuelle est fixée à 25 € par an.

Sans être membre de l'asbl il est possible de recevoir la « Lettre du Gras » moyennant un abonnement annuel de 13 €

Si vous recevez les délégués médicaux, participez à notre **Réseau de Surveillance**

Aidez-nous à contrer les excès en nous rapportant leurs "perles" : l'incitation à prescrire a-t-elle été accompagnée d'un cadeau ou d'une proposition de participation à une étude de post-commercialisation ?

Quel est l'argumentaire dominant ? Les indications et posologies avancées correspondent-elles à la notice scientifique enregistrée ? Vous a-t-on remis cette notice scientifique ?

La répétition des mêmes erreurs permet de détecter les politiques délibérées d'extension indue des indications ou de minimisation de certains effets secondaires. Votre témoignage est précieux .

Le GRAS est constitué de médecins généralistes et de pharmaciens qui pratiquent de la
"PUBLIVIGILANCE".

Cette activité de publivigilance tend à modérer les effets secondaires des campagnes publicitaires commerciales mensongères, ambiguës ou contraires à l'éthique médicale.

De telles campagnes se soldent en général par des prescriptions non fondées et une iatrogenèse non négligeable.

Cela atteint la bonne foi du prescripteur, la santé du malade et le portefeuille de la Sécurité Sociale.

Le GRAS étudie les références scientifiques des messages publicitaires contestés, donne l'occasion aux firmes de se justifier et s'adresse à l'AGIM et aux instances qui nous gouvernent en cas d'abus persistant. Le GRAS vit des cotisations de ses membres, est insensible à toute pression, sauf à celle de la raison et du bon sens critique, et publie une lettre trimestrielle d'information.

Publivigilance © est un nom déposé de l'asbl GRAS.

 **SITE WEB: <http://www.groupe-recherche-actions-sante.com>** 