



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

Editorial

Une rentrée bien intéressante



Edito	41
Diagnostic de dépression en médecine générale : Trop ou trop peu ? Sans risque ?	42
Flashs	44
Disease mongering	45
Brève	46
Risques d'infarctus et AINS, particulièrement les COXIBs. Choisir COXIBs ou COXIBs	47
Flashs	49
Sur d'autres tables : les liens entre industrie et professionnels de santé	50
L'Organisation mondiale de la Santé annonce la mise au point de nouvelles normes pour l'enregistrement de tous les travaux de recherche médicale sur des sujets humains	51
Nouvelles du front de la publivigilance	52
SIDA : Question d'éthique sur des essais cliniques	54
Flashs	55

Ce sont les vacances, et pourtant, nos scribes n'ont pas chômé, loin de là !

Vous trouverez donc dans ce numéro de rentrée une synthèse actuelle sur les risques d'infarctus liés à la prise d'AINS et en particulier des COXIBs.

Un nouvel article sur le « Disease Mongering » qui est visiblement un sujet dont on parle puisque la Revue Prescrire prépare également un article sur ce thème, je l'ai relu !

Un article du journal Le Monde parle de questions d'éthique quant aux essais cliniques en cas de SIDA : une réflexion fort intéressante.

Vous trouverez aussi de multiples liens Internet sur ceux qui existent entre l'industrie du médicament et les professionnels de santé.

La dépression en médecine générale : sous ou sur diagnostiquée ? Sous ou sur traitée ?

Il y a quelques années, on accusait les généralistes de prescrire des benzodiazépines au lieu de mettre en place des traitements anti-dépresseurs, le message est bien passé... puisque aujourd'hui ils en prescriraient trop ! Une synthèse qui vous éclairera !

L'OMS non plus ne chôme pas puisqu'elle annonce la mise au point de nouvelles normes pour l'enregistrement de tous les travaux de recherche médicale sur des sujets humains.

Enfin, vous retrouverez les nouvelles du front de la Publivigilance® et le point sur les Actions.



Michel Jehaes.

Diagnostic de dépression en médecine générale : Trop ou trop peu ? Sans risque ?

La prescription d'antidépresseurs serait trop importante en médecine générale et, dans le même temps, certaines enquêtes en population générale montreraient une prise en charge insuffisante des patients dépressifs avec des traitements antidépresseurs.

Dans un premier article, nous apportons quelques éléments au dossier, éléments issus de la littérature récente.

Nous prolongerons ultérieurement cette incitation au débat par une réflexion plus fondamentale sur la dépression et son diagnostic.

Trop d'antidépresseurs et pas assez de prises en charge de la dépression ?

Les questionnaires des systèmes de santé s'interrogent, dans tous les pays occidentaux, sur les motifs de l'accroissement impressionnant des prescriptions d'antidépresseurs, particulièrement des nouveaux médicaments (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS).

En huit ans (de 1997 à 2004), le coût des antidépresseurs a presque doublé pour l'INAMI, tout comme le nombre de doses quotidiennes (Defined Daily Dose) : en 2004 près de 200 millions de doses quotidiennes de médicaments antidépresseurs ont été remboursées.

Il n'est pas certain qu'ils soient toujours prescrits pour traiter une dépression, d'autres indications, validées ou non, étant promotionnées par les firmes pharmaceutiques.

Les enquêtes qui ont montré un sous-diagnostic et un sous-traitement de la dépression majeure se sont déroulées auprès de la population générale et non celle qui consultait la première ligne de soins.

Nous pouvons nous interroger sur la qualité de ce type d'enquête, nous demandant aussi qui interroge qui.

Davidson et coll. avaient analysé ces résultats d'enquête en 1999 déjà (DAVIDSON 1999) et s'étaient interrogés sur les causes possibles de cette observation.

Ils faisaient l'hypothèse d'éléments provenant du patient (non identification des plaintes comme étant celles d'une dépression, non observance

thérapeutique), liés au médecin (inexpérience dans le domaine de la communication, non prise en compte de la dépression en tant que maladie) ou provoqués par l'organisation des soins de santé (accès limité des soins adéquats et surtout répétés).

Le sous-traitement était, dans les enquêtes, principalement ou uniquement évalué sur la prise d'un antidépresseur et ceci sur une période d'au moins quatre semaines et à dose jugée suffisante (150 mg d'imipramine ou équivalent).

Ce critère d'évaluation nous semble très réducteur de la conception d'une dépression et de son traitement (déficit biochimique à corriger par un médicament) et ne correspond pas aux conceptions actuelles généralement admises en psychiatrie.

Ces deux problèmes sont importants au point de vue santé publique.

Ils méritent un large débat, non limités aux médecins prescripteurs.

Nous n'approfondirons pas ces questions dans le présent article, faisant le choix de nous centrer sur la réalité du terrain en médecine générale.

En médecine générale : trop ou trop peu de diagnostic de dépression ?

Une étude réalisée aux USA auprès de médecins généralistes (KLINKMAN 1998) a montré, par référence aux critères du DSM III, un fréquent sous-diagnostic de la dépression (50 personnes sur 372 testées) mais aussi un surdiagnostic (34 sujets sur les 372).

Les auteurs ont cherché les éléments pouvant influencer ce surdiagnostic : patients présentant un niveau plus élevé de détresse ou de handicap, anamnèse de santé mentale et de traitement de celle-ci.

Ils ont également mis en question la validité des critères du DSM III en pratique de médecine générale.

Ces difficultés de diagnostic des troubles dépressifs en médecine générale ont également été étudiées par Aragonès et coll. en Espagne (ARAGONÈS 2004).

Dans leur étude, la référence est un critère de dépression établi par deux enquêteurs sur base d'un

(suite page 43)

dépistage par le Zug's Self-Rating Depression Scale (SDS) réalisé par le premier enquêteur avec confirmation par le deuxième au moyen du Structured Clinical Interview du DSM IV Axe 1 (SCID-I). Les médecins généralistes avaient détecté 72% des sujets jugés déprimés par ces tests et 43% de ceux-ci avaient reçu une prescription d'antidépresseurs. Les personnes non diagnostiquées comme étant dépressives par le médecin généraliste étaient souvent celles qui présentaient des signes plus légers de dépression et celles pour lesquelles les bénéfices d'une détection étaient, selon les auteurs, les moins évidents.

D'autres auteurs mentionnent que le diagnostic n'est parfois pas posé parce que les patients se présentent avec de multiples plaintes, surtout en cas de malaise chronique, qui « masquent » la dépression ou que le patient présente de nombreuses plaintes fonctionnelles et n'envisage pas ou refuse un diagnostic plus psychique (GUIBRANDSEN 1998).

Aragones et coll. viennent de publier une nouvelle étude (ARAGONES 2006) concernant le surdiagnostic de la dépression en médecine générale en Espagne, avec un taux important de 26,5% (IC à 95% de 19,0 à 33,9) pour les critères du DSM IV. Ces auteurs notent comme facteurs indépendants de surdiagnostic certains scores d'évaluation autres que le DSM IV élevés (SDS précité, Global Assessment of Functioning score), une anamnèse de dépression ou la présence d'une anxiété généralisée.

Ils concluent que les médecins généralistes ont considéré comme déprimés des patients ne présentant pas les critères classiques de dépression mais ayant des antécédents de dépression ou présentant une détresse psychologique pouvant être prodromale d'un futur trouble dépressif.

Cette dernière partie de leur conclusion ne nous semble guère reposer sur des preuves...

Critères de diagnostic.

Dans les études précitées, certains auteurs ont remis en question l'adéquation des critères du DSM IV pour diagnostiquer la dépression majeure en médecine générale.

Pour rappel ces critères sont :

A. Au moins 5 des symptômes doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée d'au moins deux semaines et avoir représenté un change-

ment par rapport au fonctionnement antérieur. Au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

1. **Humeur dépressive** présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex., se sent triste ou vide) ou observée par les autres (p. ex., pleure). N.B. : éventuellement irritabilité chez les enfants et les adolescents.
2. **Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir** dans toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
3. **Perte ou gain significatif de poids** en l'absence de régime (p. ex., plus de 5% du poids corporel en un mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
4. **Insomnie ou hypersomnie** presque tous les jours.
5. **Agitation ou ralentissement** psychomoteur, presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
6. **Fatigue ou perte d'énergie** presque tous les jours.
7. **Sentiments de dévalorisation ou culpabilité** excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours.
8. **Diminution de l'aptitude à penser** ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours.
9. **Pensées récurrentes de la mort** (pas seulement une peur de mourir), **idées suicidaires** récurrentes sans plan précis, ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques d'une substance ou d'une affection médicale générale.

E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un Deuil normal.

En médecine générale, ce test pourrait être remplacé par deux (DEVINS 1997) ou trois (LOWE 2004) questions :

- « Durant le mois écoulé, avez-vous été préoccupé par votre humeur ? »

- « Durant le mois écoulé, avez-vous perdu de l'intérêt ou du plaisir pour vos activités ? »

Ces questions ont une sensibilité de 96% et une spécificité de 57% pour les patients déprimés pour qui l'usage de substances nocives a été exclu (LOWE 2004).

(suite page 44)

Une troisième question : « Désirez-vous être aidé ? », augmente la spécificité sans modifier la sensibilité du test (LOWE 2004).

Ces trois questions ont dès lors une sensibilité et une spécificité raisonnable pour détecter la dépression majeure.

D'autres auteurs (GREIVER 2005) proposent un test facile à réaliser en moins de 3 minutes et validé pour le dépistage, le diagnostic, l'évaluation de la réponse thérapeutique et la détermination de la rémission, le PHQ-9 ([http://www.depression-primarycare.org/clinicians/toolkits/materials/forms/phq9/questionnaire sample/](http://www.depression-primarycare.org/clinicians/toolkits/materials/forms/phq9/questionnaire_sample/))

La dépression : même trouble, même évolution en médecine générale et en psychiatrie ?

Dans une étude réalisée en médecine générale en Hollande sur un suivi d'une cohorte durant 10 ans, sur les 222 patients ayant présenté un épisode dépressif, la majorité ne récidive pas et la durée en moyenne de 3 mois, avec 34% des patients présentant un épisode limité à moins d'un mois (VAN WEEL 1998).

Nous sommes loin des recommandations de traitement d'au moins six mois d'antidépresseurs pour « couvrir » l'évolution naturelle d'une dépression fixée à six mois...

Une synthèse méthodique de la littérature sur l'évolution à long terme de la dépression hors traitement hospitalier (dans la communauté et en première ligne de soins) (VAN WEEL 2000) suggère que le pronostic à long terme de la dépression n'y est pas aussi mauvais qu'en psychiatrie.

Cette constatation de l'évolution généralement spontanément favorable d'un épisode dépressif en médecine générale, conduit certains auteurs à relativiser le risque d'un sousdiagnostic en médecine générale (VAN WEEL 2006).

D'autres questions y sont ajoutées par cet auteur :
- pourquoi une prescription aussi large des antidépresseurs alors que leur efficacité est controversée et qu'ils ont des effets indésirables majeurs ?

- pourquoi des traitements dont l'efficacité a été bien prouvée (thérapie par la parole (talking therapy), intervention psychologique courte) ne sont-ils pas d'avantage utilisés ?

Pierre Chevalier.

Références :

Aragones E, Pinol JL, Labad A, et al. Detection and management of depressive disorders in primary care in Spain. *Int J Psychiatry in Medicine* 2004;34(4):331-43.

Aragones E, Pinol JL, Labad A. The overdiagnosis of depression in non-depressed patients in primary care. *Family Practice* 2006;23:363-8.

Davidson J, Meltzer-Brody S. The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem? *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 7)4-9.

Devins. Two questions were as good as more questions for detecting depression. *EBM* 1998;3:1 21 (comment on ref J.Gen Intern Med 1997;12:439-52).

Greiver M, Anderson E, Van Weel-Baumgarten E. Another approach to managing depression. *Can Fam Physician* 2005;51:25-9.

Guibrandsen P, Fugelli P, Hjortdahl P. Psychosocial problems presented by patients with somatic reasons for encounter. Tip of the Iceberg? *Fam Pract* 1998;15(1):1-8.

Klinkman MS, Coyne JC, Gallo S, et al. False positives, false negatives, and the validity of the diagnosis of major depression in primary care. *Arch Fam Med* 1998;7:451-61.

Van Weel-Baumgarten E, Van den Bosch W, Van den Hoogen H, et al. Ten year follow-up of depression after diagnosis in general practice. *Br J Gen Pract* 1998;48:1643-6.

Van Weel-Baumgarten E, Schers HJ, Van den Bosch WJ, et al. Long-term follow-up of depression among patients in the community and in family practice settings. *J Fam Pract* 2000;49(12):1113-20.

Van Weel-Baumgarten E. The appropriate prescribing of antidepressants in general practice: who is better served by more diagnoses and more antidepressants? Research report. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1275-7.



F L A S H S



Coûts effets indésirables des médicaments

Au Royaume-Uni, une récente étude estime le coût des hospitalisations liées à des effets indésirables des médicaments à 680 millions d'euro en 2004 (1). Les autorités britanniques, en commentant ce rapport, ont insisté sur la nécessité d'une communication plus importante de tout effet indésirable à la

pharmacovigilance. Au Royaume-Uni, les pharmaciens (depuis 1999), les infirmières (depuis 2000) et depuis peu (2005) les patients ont également la possibilité de déclarer des problèmes médicamenteux à la pharmacovigilance.

(1) Hitchen L. Adverse drug reactions result in 250 000 UK admissions a year. *BMJ* 2006;332:1109.

DISEASE MONGERING

A Newcastle, en Australie, en avril dernier a eu lieu le premier colloque international sur le thème du *disease mongering* (1).

Ce terme anglais n'a pas de traduction en français. Il désigne le fait de voir la maladie partout et par conséquent de s'en faire le porte-parole, le revendeur.

Dans le monde de l'industrie pharmaceutique, c'est la tendance à faire la promotion d'une « maladie » pour vendre une molécule.

On peut dire, avec O. Faure (2), qu'il y a une demande sociale importante de médicament, remontant au 19^{ème} siècle, qui impose en réponse au médecin de prescrire par voie de conséquence, qui incite les fabricants à produire certains médicaments plutôt que d'autres.

La médicalisation de la vie quotidienne et du patient sain était déjà annoncée, il y a 30 ans, par I. Illich (3).

Une critique de libertaire qui n'a rien perdu de sa pertinence puisqu'en 1999, il poursuivait : « la recherche de la santé est devenue le facteur pathogène prédominant » (4).

Nous assistons depuis quelques années à un emballement préoccupant de ce processus et à la création de toutes pièces par l'industrie pharmaceutique d'une demande forte liée à de nouveaux diagnostics.

La surconsommation médicamenteuse, induite par ce phénomène de *disease mongering*, est, de par ses effets iatrogènes, dommageable pour la Santé Publique et est la cause d'un gaspillage financier important tant pour le patient que pour les finances publiques.

Comment fait-on le commerce d'une maladie ?

Le principe est d'élargir le plus possible les frontières du pathologique pour y inclure un maximum de personnes.

Soit en transformant un trouble mineur en maladie, soit en élargissant les critères d'une maladie existante, soit encore en traitant des facteurs de risques sans qu'en définitive le pronostic du patient ne soit amélioré.

Les firmes pharmaceutiques lancent des campagnes « d'informations » sur des « maladies » qui

n'ont pas pour but de faire de la prévention ou de la promotion de la santé mais bien de convaincre le public de l'existence d'une nouvelle pathologie, avant de commercialiser quelque temps plus tard la molécule qui est supposée corriger le trouble.

Quand le médicament est mis sur le marché, les prescripteurs comme les patients sont déjà en attente de cette « nouvelle solution miracle ».

Différents acteurs de la santé contribuent à ce phénomène, les firmes pharmaceutiques concernées au premier chef mais aussi des groupes de médecins ou certaines associations de patients dont les intérêts sont intriqués avec ceux des premières.

Les exemples sont nombreux :

Tous les soucis quotidiens sont susceptibles d'ouvrir un marché et de créer une demande pour un médicament.

Par exemple :

1) Des problèmes communs qui deviennent des maladies : la médicalisation de la ménopause, du syndrome prémenstruel, de la diminution du désir sexuel chez la femme (*femal sexual dysfunction* qui toucherait 43% des femmes), le côlon irritable ou les syndrome des jambes sans repos, ...

2) Le traitement de facteurs de risque comme étant eux-mêmes des maladies : hypercholestérolémie, ostéoporose.

3) Par la standardisation des comportements humains qui détermine une norme et donc des déviances, le DSMIV dans le domaine de la Santé Mentale constitue une source abondante pour les vendeurs de maladie.

Les troubles à succès actuellement sont : la dépression sous toutes ses formes, la phobie sociale, le trouble explosif intermittent, les déficits de l'attention et hyperactivité, ainsi que les troubles bipolaires.

Ces deux derniers ouvrant de façon spectaculaire et inquiétante la porte au marché des enfants, relativement préservé jusqu'à présent.

Comment reconnaître le disease mongering ?

En général, il s'agira d'un trouble à haute prévalence facilement reconnaissable par le public et qui touche différents aspects de la vie (affective, pro-

(suite page 46)

fessionnelle, ...).

Des symptômes qui peuvent être de très discrets, subcliniques (ce qui rend la frontière avec la vie normale floue) à sévères, voire létaux.

On nous dit que les patients atteints méconnaissent en général leur pathologie dans un premier temps, ce qui les conduit à être sous-estimés, sous-diagnostiqués et sous-traités.

A cela s'ajoute tout le cadre de recherches entourant la pathologie vraie dans le discours de la médecine scientifique moderne.

Une recherche historique montre que le problème est ancien et peut déjà se retrouver dans l'Antiquité et chez les personnages illustres de l'histoire.

Il vient d'être mis à jour, mais a en fait toujours été là.

Le cours naturel de la maladie débute très tôt, parfois même dans l'enfance ou in utero.

L'implication d'une équipe universitaire anglosaxonne, des articles dans des revues prestigieuses, des recherches génétiques, une hypothèse évolutionniste darwinienne, l'étude d'un modèle animal, des recherches en imagerie médicale, une hypothèse à base de neurosciences, un marqueur biologique, une échelle et un score diagnostique sont des attributs souhaitables pour lancer une nouvelle pathologie.

Il faut bien souvent être spécialiste dans le domaine de la maladie concernée pour pouvoir contester la validité de cet attirail pseudo-scientifique.

La publicité est renforcée par la création d'une association de patients, d'un site Web destinés à « l'information » du public.

Et finalement la mise sur le marché d'un médicament efficace, très coûteux pour la Sécurité Sociale et qui devra être pris à vie pour permettre à des gens en bonne santé d'aller mieux.

En conclusion :

Le *disease mongering* est un problème sérieux puisqu'il détourne les ressources financières utiles pour des pathologies plus sévères, pour des thérapies non médicamenteuses et pour la santé des populations défavorisées.

Par définition, la frontière est floue entre la pathologie vraie et le problème qui nous occupe.

Les différents acteurs de ce système (industries, associations de patients, associations de médecins, fondation pour la santé) peuvent être de bonne foi en pensant promouvoir la santé, là où ils encouragent en fait le *disease mongering*.

Il est indispensable d'étudier, de surveiller et de faire connaître le développement de ce phénomène à l'avenir.

Monique Debauche.

Références

- (1) <http://www.diseasemongering.org>
- (2) O. Faure in *Histoire et Médicament aux 19^e et 20^e siècles*, ouvrage collectif. Ed. Glype, 2006.
- (3) *La Némésis Médicale*, I. Illich, Seuil, 1975.
- (4) « Dans les pays développés, l'obsession de la santé parfaite est devenue un facteur pathogène prédominant. Le système médical, dans un monde imprégné de l'idéal instrumental de la science, crée sans cesse de nouveaux besoins. Mais plus grande est l'offre de santé, plus les gens répondent qu'ils ont des problèmes, des besoins, des maladies. Chacun exige que le progrès mette fins aux souffrances du corps, maintienne le plus longtemps possible la fraîcheur de la jeunesse, et prolonge la vie à l'infini. Ni vieillesse, ni douleur, ni mort. Oubliant ainsi qu'un tel dégoût de l'art de souffrir est la négation même de la condition humaine » I. Illich, 1999.
<http://www.monde-diplomatique.fr/1999/03/ILLICH/11802>

B R E V E

B R E V E

B R E V E

L'Agence Européenne des Médicaments a finalisé un guide sur la pharmacovigilance des médicaments utilisés chez l'enfant (de la naissance à l'âge de 18 ans); c'est le premier guide qui est exclusi-

vement consacré à la sécurité des médicaments chez l'enfant.

Pour lire le document : <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/phvwp/23591005en.pdf>

Risques d'infarctus et AINS, particulièrement les COXIBs

Choisir COXIBs ou COXIBs

L'affaire du Vioxx®, le rofécoxib, un anti-inflammatoire non stéroïdien inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase 2, médicaments appelés COXIBs, reste dans les mémoires : brusque retrait du marché par la firme qui le produisait, après avoir accumulé un plantureux bénéfice, en raison de communications d'effets cardiovasculaires en fait connus depuis plusieurs années mais sans identification formelle du risque par les agences de médicaments et sans avertissement correct des populations concernées.

Cette affaire a entraîné des remises en question de la passivité de telles agences vis-à-vis de données connues et de très nombreuses études de produits de la même classe thérapeutique qui voulaient se défendre de présenter un risque semblable et se targuaient même parfois, très habilement, d'être « le choix du cœur ».

Risque de classe pour les COXIBs : les études d'observation

Les autorités de santé (FDA, EMEA) ont clairement conclu à un risque cardiovasculaire pour la classe des COXIBs.

De nombreuses études d'observation, cas contrôles ou de cohorte rétrospective, continuent cependant à être publiées sur ce sujet.

Une synthèse de ce type d'études publiées entre 2000 et 2005 (1) montre pour un total de seize études un risque relatif d'infarctus du myocarde augmenté significativement pour l'ibuprofène (RR de 1.07 avec IC à 95% de 1.02 à 1.12), pour le diclofénac (RR de 1.44 avec IC à 95% de 1.32 à 1.56), pour le rofécoxib (RR de 1.26 avec IC à 95% de 1.17 à 1.36), mais non pour le célécoxib (RR de 0.96 avec IC à 95% de 0.90 à 1.02) ni pour le naproxène (RR de 0.95 avec IC à 95% de 0.92 à 1.05), ceci pour toutes les doses utilisées.

Pour les premiers mois de 2006, nous avons trouvé neuf études d'observation publiées.

Leurs résultats sont contradictoires : risque d'infarctus du myocarde augmenté pour tous les AINS, sélectifs ou non (y compris le naproxène), soit pas

de risque augmenté avec le célécoxib mais risque augmenté avec le rofécoxib et l'étoricoxib, soit pas d'augmentation de risque avec les AINS sauf le rofécoxib, soit moindre risque avec le célécoxib qu'avec le méloxicam, soit absence de risque avec le naproxène, soit augmentation de risque avec le rofécoxib et le célécoxib en cas de traitement prolongé (plus de 180 jours).

Les résultats des études d'observation semblent donc contradictoires.

Une dernière étude d'observation (2), prospective, sur une importante cohorte (121 701) d'infirmières américaines (Nurses' Health Study), évalue, sur une durée de 12 ans, le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs en fonction de la prise d'un AINS (en majorité de l'ibuprofène) ou de paracétamol également.

Ils notent une augmentation du risque avec les deux classes de médicaments, en cas de consommation élevée (≥ 15 comprimés par semaine) : RR 1,86 (IC à 95% de 1,27 à 2,73) pour les AINS et RR 1,68 (IC à 95% de 1,10 à 2,58) pour le paracétamol.

Le risque est plus important en cas de tabagisme.

Pour une consommation faible ou modérée (< 22 comprimés par mois) aucun lien n'est observé.

Cette étude d'observation concerne cependant un public sélectionné (infirmières), et malgré une correction des données pour les facteurs de risque cardiovasculaire et les motifs de prise chronique d'analgésiques, les limites de ce type d'étude d'observation persistent quant au lien de causalité.

Risque de classe pour les COXIBs : les RCTs et leurs méta-analyses

La publication de méta-analyse de RCTs, aux conclusions plus fiables, était donc attendue avec beaucoup d'impatience.

Une première (3), a ciblé le risque encouru lors de la prise de célécoxib.

Elle montre, versus placebo, Odds Ratio (rapport de cotes) d'incidence d'infarctus du myocarde à la limite de la signification statistique : OR 2,26 (IC à (suite page 48)

95% de 1,0 à 5,1).

Pour l'ensemble des événements cardiovasculaires, les décès d'origine cardiovasculaire ou les accidents vasculaires cérébraux, les résultats ne sont pas significatifs.

Versus autres AINS et paracétamol, le risque est significativement augmenté pour l'incidence d'infarctus du myocarde : OR 1,88 (IC à 95 % de 1,15 à 3,08).

Les auteurs n'ont pu identifier que 6 études de plus de 6 semaines et mentionnant les résultats de survenue d'événements cardiovasculaires, malgré une consultation des bases de données habituelles (Medline, Embase, Cochrane, ...) mais aussi des firmes pharmaceutiques et du site web de la FDA.

En se servant des mêmes bases de données, mais manifestement avec une force persuasive plus importante, Kearney et coll (4) localisent 42 RCTs concernant le célécoxib et un total de 138 RCTs comportant une comparaison entre un COXIBS et un placebo ou un AINS non sélectif ou les deux (incluant un total de 145 373 patients).

Tous les COXIBS actuellement évalués dans des études (rofécoxib, célécoxib, étoricoxib, lumiracoxib, valdécoxib) et de nombreux AINS non sélectifs (naproxène (n études=42), ibuprofène (n=24), diclofénac (n=26), nabumétone, indométhacine, loxoprofène et kétoprofène (n=7 au total)) sont comparés.

L'incidence d'événements vasculaires est de 1,2% par an pour les COXIBs et de 0,9% pour le placebo, soit un rapport de proportion de 1,42 (IC à 95% de 1,13 à 1,78; p=0,003), sans différence entre les différents COXIBs évalués.

C'est le risque d'infarctus du myocarde qui est particulièrement accru : rate ratio de 1,86 (IC à 95% de 1,33 à 2,59).

Les études sont en majorité d'une durée inférieure à un an (moyenne de 11 semaines) et deux tiers des incidents observés l'ont été dans les études durant plus d'un an.

Une relation dose-risque cardiovasculaire ne peut être établie (les données sont insuffisantes) sauf, peut-être une tendance de relation pour célécoxib.

Versus AINS « traditionnels » : l'incidence d'événements vasculaires est de 1,0% par an pour les COXIBs et de 0,9% pour les AINS non sélectifs, soit un rate ratio de 1,16 (IC à 95% de 0,97 à 1,38; p=0,1) donc non significatif.

Les résultats sont cependant fort différents selon qu'il s'agisse du naproxène ou des autres AINS non sélectifs.

Versus naproxène, le rate ratio d'événements vasculaires est de 1,57 (IC à 95% de 1,21 à 2,03; p=0,0006), avec un risque d'infarctus doublé (2,04; IC à 95% de 1,41 à 2,96; p=0,0002).

Versus autres AINS traditionnels, ces différences ne sont pas significatives.

Les auteurs de cette méta-analyse ont également tenté de comparer le risque cardiovasculaire avec les AINS non sélectifs.

Ils recourent, cependant, dans ce domaine, à des comparaisons indirectes entre études.

Leurs conclusions d'un risque significativement accru avec le diclofénac mais non avec naproxène ou l'ibuprofène demandent confirmation.

Risque dépendant de la durée de traitement et/ou de la dose

Peut-on établir une relation nette entre d'une part la durée, et d'autre part la dose d'AINS sélectif ou non sélectif consommés ?

Pour la dose des AINS non sélectifs, les auteurs de la méta-analyse (4) proposent un risque significatif observé pour des doses fortes d'ibuprofène uniquement, mais, comme mentionné plus haut, la fiabilité de leur analyse demande confirmation.

Pour les AINS sélectifs, ces mêmes auteurs ne peuvent établir une relation dose-risque cardiovasculaire, sauf, peut-être, pour le célécoxib pour lequel une tendance dose/toxicité cardiovasculaire semble observée.

Il existe peu d'études à long terme (plus d'un an) et des études à court terme ont montré un risque, soit dans des populations à haut risque (études avec du parecoxib-valdecoxib post pontage coronarien), soit des personnes âgées en moyenne de 75 ans (5) pour le rofécoxib mais non pour le célécoxib (manque de puissance de l'étude ?).

Un autre auteur (6) après une analyse statistique fouillée de l'étude APPROVe (7) avec le rofécoxib conclut qu'il n'est pas possible de conclure à une sécurité à court terme du rofécoxib.

Le débat actuel concernant le risque cardiovasculaire des COXIBs ne doit pas occulter les autres incertitudes quant à leur intérêt relatif par rapport aux AINS non sélectifs : une efficacité généralement semblable au point de vue symptomatique, l'absence de preuve d'un bénéfice en termes de complications gastro-duodénales, au moins à long terme ou en cas d'utilisation dans une population importante en nombre, une toxicité rénale, un ris-

(suite page 49)

que accru d'insuffisance cardiaque en cas d'hypertension artérielle, de diabète ou d'insuffisance rénale (8).

Pierre Chevalier.

Références

1. Hernandez-Diaz S, Varas-lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin pharmacol Toxicol* 2006; 98(3):266.
2. Chan AT, Manson JAE, Albet CM et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006;113:doi.
3. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and

meta-analysis. *J R Soc Med* 2006;99:132-40.

4. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et I. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.
5. Lévesque LE, Brophy JM, Zhang B. Time variations in the risk of myocardial infarction among elderly users of COX-2 inhibitors. *CMAJ* 2006;174(11):online.
6. Lagakos SW. Time-to-event analyses for long-term treatments - The APPROVe trial. *N Engl J Med* 2006;355:113-7.
7. Bresalier R, Sandler R, Quan H et al. Cardiovascular associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial (APPROVe). *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
8. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology* 2003;14:240-6.



FLASHS



Financement des études et résultats de celles-ci

Les résultats des études dites « négatives » c'est-à-dire n'apportant pas la preuve d'un bénéfice (majoré) du nouveau médicament sont plus rarement publiés : c'est le biais de publication bien connu.

Les relations entre publication ou non et résultats de ce qui est publié, d'une part, et financement de l'étude d'autre part étaient supposées mais encore peu décrites dans des domaines précis.

Ridker et Torres (1) nous apportent une excellente analyse de 324 publications consécutives récentes dans le domaine cardiovasculaire, publications dans 3 grandes revues internationales (JAMA, Lancet et New England Journal of Medicine).

Les principaux résultats de leurs observations sont les suivants : 21 études ne mentionnent pas leur source de financement, parmi les 104 études financées uniquement par des organisations non lucratives, 51 (49%) montrent des preuves d'une supériorité du nouveau traitement par rapport à celui de référence, alors que 53 (51%) n'apportent pas cette preuve (p=0,80).

Par contre pour les études sponsorisées par des organisations lucratives, 92 des 137 publications (67,2%) sont en faveur des nouveaux traitements (p=0,001).

Pour les 205 RCTs concernant des médicaments, la proportion de ceux en faveur du nouveau traitement est de 39,5% pour les études financées par des organisations non lucratives, de 54,4% pour les financements mixtes et de 65,5% en cas de sponsoring par des organisations lucratives (p=0,002 entre les groupes).

Quel que soit le financement, les publications ayant recours à des critères intermédiaires (angiographie quantitative, ultrasons intravasculaires, marqueurs biologiques, mesures fonctionnelles) mentionnent plus facilement des résultats positifs (67%) que les études reposant sur des critères cliniques (54,1%, p=0,02 pour la différence).

Référence

- (1) Ridker P, Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. *JAMA* 2006;295:2270-4.

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.

SUR D'AUTRES TABLES :

les liens entre industrie et professionnels de santé

Le Sénat français a consacré un rapport sur les liens entre industrie et professionnels de santé :

www.senat.fr/rap/r05-382/r05-382.html ou www.senat.fr/rap/r05-382/r05-3821.pdf

Le quotidien Le Monde a consacré au rapport un article (www.essentialdrugs.org/emed/archive/200606/msg00066.php) dont voici deux extraits : « Les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments "souffrent d'un manque de transparence et d'une trop grande dépendance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique".

Tel est le constat dressé par la mission d'information de la commission des affaires sociales du Sénat consacrée aux enjeux sanitaires de la politique du médicament, dont le rapport a été rendu public le mercredi 14 juin . »

« La mission regrette également que l'industrie pharmaceutique "se soit imposée comme le premier vecteur d'information des professionnels de santé".

Pas étonnant, dans ces conditions que la France soit confrontée à "des problèmes de prescriptions inadaptées et de surconsommation médicamenteuse".

Dès leurs études, et tout au long de leur carrière, les médecins évoluent dans un environnement où "l'absence de neutralité" est la règle.

Dans les facultés de médecine, la pharmacologie est "le parent pauvre" des enseignements.

Par la suite, la formation médicale continue (FMC) - obligatoire depuis 1996 - est financée à 98% par les laboratoires.

Quant aux 24 000 visiteurs médicaux qui vont promouvoir les produits de leur firme dans les cabinets de ville, ils "influencent considérablement les comportements de prescription", relève le rapport. »

Dans son communiqué de presse contenant le rapport du Sénat, après avoir salué le travail des sénateurs, le LEEM (représentant l'industrie pharmaceutique française) écrit : (www.essentialdrugs.org/emd/archive/200606/msg00075.php) « Pour autant le LEEM n'accepte pas les accusations de dépendance qui sont portées sur les relations entre l'industrie et les professionnels de santé.

Les liens de travail indispensables qui peuvent se nouer entre experts n'induisent aucune condition-

nalité ; ils ne remettent jamais en cause le libre arbitre et la maîtrise totale des décisions des personnes.

Aucune suspicion sérieuse ne peut étayer une accusation de ce type.

De la même façon, l'accusation répétée sur l'influence considérée comme trop forte de la visite médicale dans la prescription, et les craintes concernant la formation médicale continue constituent un lieu commun idéologique. »

Une promenade rapide sur les sites du Lancet, du BMJ et du New England permet d'épingler quelques articles qui traitent des relations entre l'industrie du médicament et les professionnels de santé et offrent de nombreuses références.

Avis aux amateurs de lieux communs et bonne lecture.

De la part de Marc Dixneuf, co-moderateur d'emmed.

Lancet :

Dans les pages « Articles », sur la publicité et les prescriptions :

Steven Woloshin, Lisa M Schwartz, Jennifer Tremmel, H Gilbert Welch, Direct-to-consumer advertisements for prescription drugs : what are Americans being sold ?, Lancet 2001;358:1141-46. <http://download.thelancet.com/pdfs/journals/0140-6736/PIIS0140673601062547.pdf>

Dans les pages « News » :

Claudia Orellana, German doctors' links with drug firm investigated, Vol 359 • March 23, 2002

<http://download.thelancet.com/pdfs/journals/0140-6736/PIIS140673602081126.pdf>

Dans les pages des lectures critiques, sur deux ouvrages :

Marcia Angell, The Truth About The Drug Companies : How They Deceive Us and What To Do About It, Random House, 2004.

<http://download.thelancet.com/pdfs/journals/0140-6736/PIIS0140673604171638.pdf>

Jerome P Kassirer, On The Take : How Medicine's Complicity with Big Business Can Endanger Your Health. Oxford University Press, 2005.

(suite page 51)

<http://download.thelancet.com/pdfs/journals/0140-6736/PIIS0140673605177253.pdf>

Des témoignages dans la partie « courrier » :
Academia and industry
<http://download.thelancet.com/pdfs/journals/0140-6736/PIIS0140673605736205.pdf>

The drug industry and medical professionalism
<http://download.thelancet.com/pdfs/journals/0140-6736/PIIS0140673606679191.pdf>

BMJ

Inhaled insulin : Evidence based or industry driven medicine ?
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/short/332/7552/1273-d?etoc>

Is society losing control of the medical research agenda ?

<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/332/7549/1063>

New England (malheureusement pas de lien directement accessible sans abonnement)

Blumenthal D. Doctors and Drug Companies, N Engl J Med 2004;351:1885-1890, Oct 28,2004.

Stossel TP. Regulating Academic-Industrial Research Relationships-Solving Problems or Stifling Progress ?, N Engl J Med 2005;353:1060-1065, Sep 8, 2005.

Steinbrook R. Wall Street and Clinical Trials, N Engl J Med 2005;353:1091-1093, Sep 15, 2005.

L'Organisation mondiale de la Santé annonce la mise au point de nouvelles normes pour l'enregistrement de tous les travaux de recherche médicale sur des sujets humains

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr25/fr/index.html>

19 MAI 2006 | BRUXELLES/GENEVE -- L'organisation mondiale de la Santé (OMS) invite instamment les établissements et firmes qui se consacrent à la recherche à faire enregistrer toutes les études médicales - y compris les toutes premières études - dans le cadre desquelles des traitements sont mis à l'essai sur des sujets humains, qu'il s'agisse de patients ou de volontaires en bonne santé.

Au titre du programme international d'enregistrement des essais cliniques, initiative majeure qui a pour but d'assurer la normalisation des moyens par lesquels le grand public est informé des études médicales grâce à un processus d'enregistrement, l'OMS recommande également que 20 détails essentiels soient donnés au moment où les études débutent.

L'initiative cherche à répondre au souci croissant de transparence concernant les études faisant intervenir des sujets humains, c'est-à-dire les essais cliniques.

Avant de formuler les recommandations annoncées aujourd'hui, le Programme enregistrement a consulté pendant près de deux ans toutes les parties prenantes concernées, notamment des représentants de l'industrie pharmaceutique, de l'industrie des biotechnologies et de l'industrie des technologies médicales, d'associations de patients et de

consommateurs, de gouvernements, de rédacteurs de revues médicales, de comités d'éthique et de chercheurs.

Bien que l'enregistrement soit une démarche volontaire, il existe toute une série de mesures destinées à encourager l'enregistrement de tous les essais cliniques.

En juillet 2005, par exemple, le Comité international des rédacteurs de revues médicales, groupe qui représente 11 revues médicales de très grande réputation, a mis en place une politique en vertu de laquelle un document scientifique sur les résultats d'un essai clinique ne peut être publié sans que l'essai ait au départ été inscrit sur un registre universellement accessible.

Certains groupes ont exprimés la crainte que ces nouvelles règles mettent en danger l'avantage concurrentiel scientifique ou commercial si elles doivent s'appliquer aux essais préliminaires sur de nouvelles interventions.

De même, des inquiétudes ont été exprimées concernant la nécessité de révéler certains détails au moment de l'enregistrement - comme le titre scientifique de l'étude, le nom du traitement mis à l'essai ou les résultats escomptés de l'étude.

Le Programme ne fera pas lui-même office de re-

(suite page 52)

giste mais il fournira une série de normes applicables à tous les registres.

D'un côté, il a normalisé les éléments à communiquer pour enregistrer un essai et, de l'autre, il est en train de mettre sur pied un système mondial d'identification des essais qui donnera un numéro de référence unique à chaque essai remplissant les conditions requises.

Il existe actuellement plusieurs centaines de registres des essais cliniques dans le monde mais ils ne sont guère coordonnés.

Le Programme se propose de réunir les registres participants au sein d'un réseau mondial qui constituera un point d'accès unique à l'information qu'ils contiennent.

Plus tard dans l'année, le Programme enregistré par l'OMS va créer un portail de recherche sur Internet où les scientifiques, les patients, les médecins et toutes les autres personnes intéressées pourront procéder dans les registres participants à une recherche d'information sur les essais cliniques en cours ou menés à bien à travers le monde.

Pour plus d'informations : Judith Mandelbaum-Schmid, chargée de communication, OMS, Genève.

Téléphone : +41 22 791 2967. Tél. portable : +41 79 254 6835.

Courriel : schmidj@who.int

NOUVELLES DU FRONT... DE LA PUBLIVIGILANCE

ACTION N° 79 : POUR UN MEILLEUR CONTRÔLE DES NUTRIMENTS (novembre 2003) : *chondroprotecteurs, antioxydants, phytoestrogènes, ... souvent présentés comme des traitements des 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) : (SUITE)*

Le CBIP a publié sur son site web www.cbip.be (Informations récentes avril-mai 2006) une mise au point sur l'utilisation de la glucosamine :

« La glucosamine, qui n'était disponible en Belgique jusqu'à présent que comme supplément alimentaire, est maintenant commercialisée sous forme de sel d'hémisulfate sous le nom de spécialité Glucosamine Pharma Nord®, pour le traitement de la gonarthrose légère à modérée .

A ce jour, l'effet de la glucosamine n'a pas été étudié chez des patients présentant d'autres lésions arthrosiques (colonne vertébrale, hanches, mains).

Auparavant, plusieurs études et méta-analyses ont suggéré un effet favorable de la glucosamine sur la douleur et/ou sur la progression radiographique de l'arthrose, mais la plupart de ces études étaient réalisées à petite échelle et présentaient des problèmes méthodologiques [voir Folia d'avril 2001 et Folia d'octobre 2001].

Les résultats de l'étude GAIT (Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial) ont été publiés récemment dans le N Engl J Med [2006;

354:795-808 avec un éditorial 2006;858-60].

Dans cette étude, la glucosamine n'a pas été plus efficace qu'un placebo sur la douleur articulaire.

Les effets indésirables de la glucosamine consistent en des troubles gastro-intestinaux, des céphalées, de la fatigue et un risque, bien que faible, de réactions allergiques telles éruptions cutanées, angioedème, urticaire.

Il est dès lors difficile de recommander la glucosamine dans le traitement de la gonarthrose.

Il convient en outre de tenir compte de son coût : 10,95 € par mois à la posologie de 1,2 g par jour.

[Voir « Bon à savoir » du 8/5/2006] . »

Voir aussi la critique de l'étude GAIT parue dans La Lettre du GRAS n° 50 en juin 2006.

En écho à l'ACTION N° 79 évoquée ci-dessus et à l'ACTION N° 85 : PLANTES MEDICINALES : PAS SI BANALES (3.2005) : *ballote (présente dans le Sédinal®) et Valériane (extrait sec) : risques décrits pour des produits souvent utilisés au long cours et parfois chez des enfants vu leur - fausse - réputation d'innocuité : SUITE*

Avertissement du CBIP www.cbip.be à propos de l'hépatotoxicité de l'actée à grappes, une plante utilisée comme phytoestrogène dans les plaintes liées à la ménopause

L'article « Traitement des plaintes liées à la ménopause » (suite page 53)

pause » paru dans les Folia de mars 2004 discute de la place limitée des phytoestrogènes.
Nous y avons mentionné quelques plantes qui contiennent des phytoestrogènes.
Parmi celles-ci figurent également l'actée à grappes ou cimicifugae à grappes (Cimicifugae racemosa rhizoma ou black cohosh root).
En Belgique, certains compléments alimentaires contiennent cette plante.
L'emploi de l'actée à grappes dans les plaintes liées à la ménopause est discuté dans le dernier numéro de Minerva [2006;5:99-101].
Nous référant à l'article de Minerva, nous signalons que les instances britanniques de la santé et l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments ont émis récemment un avertissement quant à la possibilité d'une hépatotoxicité de l'actée à grappes, suite à la publication de plusieurs cas dans la littérature et à un certain nombre de notifications aux centres de pharmacovigilance de l'Union Européenne.

ACTION N° 94 : *Pour le maintien des petits conditionnements de médicaments sur le marché (8.2006) :* lettre au Ministre Fédéral de la Santé.

AstraZeneca a envoyé en juillet 2006 une circulaire signifiant aux médecins belges le retrait des petits modèles de Tenormin® (50 et 100 mg) et de Seloken 100.

Cette tendance pourrait s'étendre à d'autres spécialités et génériques; les petits conditionnements de plusieurs marques de génériques sont déjà souvent manquants.

Comment démarrer un nouveau traitement que le patient ne supportera peut-être pas sans gaspiller une grande boîte du médicament initié, le déconditionnement d'un grand modèle par le pharmacien n'étant pas autorisé ?

Le GRAS a décidé de réagir contre cette nouvelle tendance en interpellant le Ministre Fédéral de la Santé. A suivre !

Action N° 95 : MARGARINES AUX PHYTOSTEROLS-PARTENA (8.2006) : *promotion de leur usage par le biais d'un remboursement d'une mutuelle (Partena) alors que les preuves cliniques de l'intérêt de leur utilisation en prévention cardiovasculaire sont manquantes.*

La mutualité PARTENA rembourse jusqu'à 30 €/an pour l'achat de Becel pro-activ® et le fait savoir

Via une campagne promotionnelle médiatique en collaboration avec une firme productrice (Becel) : spot TV, articles dans la presse, dépliants adressés aux médecins, ...

L'intérêt de ce type de margarine en prévention cardiovasculaire reste discuté; si elles contribuent à diminuer la cholestérolémie, les preuves de leur efficacité sur la prévention des accidents cliniques (AVC, infarctus, artérite, ...) sont manquantes.

Dans certaines circonstances, elles pourraient même s'avérer dangereuses !

Le GRAS avait déjà réagi lors du lancement de ce type de margarine cfr notre ACTION N° 59. **MARGARINE AUX PHYTOSTEROLS :** (6/2001) *publicité médiatique pour un produit sujet à caution* (cfr notre site WEB www.groupeperechercheactionsanté.com)

ACTION N° 96 : De la timidité excessive à la phobie sociale, des sautes d'humeur au trouble explosif intermittent, de l'enfant difficile au TDAH (trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité) : attention à la marchandisation de la maladie (Disease Mongering).

Sensibilisation des prestataires de soins, du public et des décideurs aux risques inhérents à la marchandisation de la maladie.

Pour vendre des médicaments inventons des maladies, c'est le titre d'un article paru dans Le Monde Diplomatique de mai 06.

« La méthode avait déjà fait la fortune du Docteur Knock, de Jules Romain : chaque bien portant entrant dans son cabinet en ressortait malade et prêt à déboursier sans compter pour être guéri.

A son image, ayant atteint les limites du marché des malades, certaines firmes pharmaceutiques se tournent désormais vers les bien-portants pour continuer à croître.

Et emploient pour cela les techniques de publicité les plus avancées . »

L'article peut se lire dans son intégralité sur le site du Monde Diplomatique : <http://www.monde-diplomatique.fr/2006/05/CASSELS/13454>

Un de nos lecteurs rappelle un autre rituel quasi institutionnalisé dans notre culture : la proposition ou la prescription de benzodiazépines (anxiolytiques) ou d'antidépresseurs en cas de deuil, avec des effets à terme absolument bon contrôlés... entre autre sur le lien social.

(suite page 54)

ACTION N° 84 : SPOT TV SUR LES ONYCHOMYCOSES (3.2005) : *publicité médiatique indirecte pour un traitement non dénué de risques dans une affection souvent bien tolérée.*

ACTION N° 79 : POUR UN MEILLEUR CONTRÔLE DES NUTRIMENTS (novembre 2003) : *chondroprotecteurs, antioxydants, phyto-oestrogènes,... souvent présentés comme des traitements des maladies dégénératives (arthrose, DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), ostéoporose ménopausique,...) sans les garanties d'un médicament (enregistrement, contrôle des prix*

ACTION N° 63 : DEPISTAGE DE L'OSTÉOPOROSE - MDS (4.2002) : *campagne de dépistage de l'ostéoporose non-justifiée, en collaboration avec les pouvoirs communaux et associatifs entraînant un surcoût d'examen complémentaires et inquiétant inutilement les femmes ménopausées.*

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

S I D A : QUESTION D'ETHIQUE SUR DES ESSAIS CLINIQUES

Par Paul Benkimoun

LE MONDE | 15.07.06 | <http://www.lemonde.fr/web/article/0,1-0@2-3232,36-795731,0.html>

S'agissant de maladies aussi graves que le sida, est-il moralement acceptable de faire des essais cliniques sur un traitement en le comparant à un placebo ?

La question revient dans l'actualité avec l'essai mis en place en Afrique australe pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un gel microbicide (Le Monde du 19 juin).

Dix mille femmes vont prendre part à cette étude. Après information, elles seront réparties de manière aléatoire en deux groupes, dont l'un recevra un gel vaginal appelé Pro 2000 contenant une substance chimique active sur le VIH, et l'autre un gel placebo.

Les reproches émanant du courrier au Monde peuvent être ainsi résumés : on se sert de ces femmes comme des cobayes dans des conditions qui ne seraient pas acceptées dans les pays développés; les organisateurs de l'essai ne favoriseront pas l'utilisation de préservatifs car ils ont intérêt à ce qu'un maximum de femmes sous placebo soient contaminées; les femmes contaminées auront-elles accès aux traitements anti-VIH ?

Le questionnement est légitime. Les reproches sont injustes.

Dans les pays en développement, plus de la moitié

des personnes séropositives sont des femmes.

Plus de 13 millions de femmes sont porteuses du VIH en Afrique subsaharienne.

Mettre au point un outil de prévention qu'elle puisse maîtriser, ce qui n'est pas le cas du préservatif, est donc primordial.

L'essai clinique avec le Pro 2000 va-t-il à l'encontre des principes éthiques définis à partir du code de Nuremberg ?

Aucunement. Son protocole a été approuvé par les comités d'éthique et les autorités de régulation des pays participants, de même que par un comité d'éthique britannique et la Food and Drug Administration américaine.

Des comptes sont régulièrement rendus à deux structures de supervision indépendantes, qui ont autorité pour interrompre l'essai.

S'il existait un produit de référence permettant d'inactiver le VIH, tester le Pro 2000 contre un placebo serait scandaleux.

Ce n'est pas le cas.

Les seuls outils de prévention disponibles sont les préservatifs, masculin ou féminin, dispensés avec une formation répétée sur leur emploi.

Dans la vie réelle, le taux d'utilisation des préserv-

(suite page 55)

vatifs n'atteint jamais 100%.

Il y aura fatalement des contaminations au cours de cet essai.

Considérer à priori qu'elle seraient dues au cynisme des organisateurs de l'essai relève du procès d'intention.

Loin d'être menée par une firme privée qui n'aurait d'autre objectif que d'écouler son produit, l'étude est conduite par une structure publique britannique, le Conseil de la recherche médicale (MRC), avec un financement public.

Par ailleurs, les équipes des sites participants ont établi préalablement à l'essai des liens avec les programmes locaux d'accès aux traitements du sida pour garantir la prise en charge des femmes qui en auraient besoin.

Pourrait-on se passer d'un tel essai ?

Non, car il serait pour le coup scandaleux de diffuser des produits n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation rigoureuse.

Deux essais menés, à la fin des années 1990, en Afrique, avec un gel contenant du nonoxynol-9, avaient dû être interrompus.

En laboratoire, ce spermicide faisait efficacement barrière au VIH.

Au cours des essais, il entraînait des ulcérations vaginales et les femmes qui l'utilisaient étaient plus souvent infectées par le VIH que celles qui employaient le placebo.

Pourrait-on évaluer le gel sans recourir à la méthode de l'essai avec répartition aléatoire (« randomisé ») et contre placebo, que l'Organisation mondiale de la santé reconnaît comme la base la plus solide pour une recommandation sanitaire ?

Non, car il n'y a pas encore de preuve que le microbicide serait efficace pour protéger les femmes de la contamination et un essai sans groupe contrôle sous placebo ne fournirait pas une preuve aussi forte.

Dans les pays du tiers-monde, où l'allocation de ressource ces financières est beaucoup plus limitée que dans les pays développés, les interventions en santé publique doivent être étayées par le meilleur niveau de preuve possible.

Ne pas faire une évaluation au rabais est non seulement une question d'éthique, mais aussi une préoccupation concrète

Transmis sur Emed.

⚡ FLASH ⚡

Financement des études les plus citées

Une des missions (essentielle à leur survie) des académiques est de publier et d'espérer que leur publication soit citée le plus souvent possible pour augmenter leur « Impact factor ». Patsopoulos et coll. (1) se sont intéressés à l'évolution des études les plus citées entre 1994 et 2003 au point de vue de l'affiliation de leurs auteurs et de leur financement.

Pour les 289 articles les plus souvent cités, la majorité ont au moins un auteur affilié à une université (76%);

Si, sur l'ensemble de la période, le financement des études les plus citées est majoritairement gouvernementale ou publique (60% des articles), et en deuxième lieu seulement issu des firmes pharma-

ceutiques (36%), la proportion se modifie progressivement pour devenir identique en 2001.

Pour les RCTs, 65 parmi les 77 les plus citées sont financées par l'industrie, avec une proportion croissant avec le temps.

Les auteurs concluent qu'une affiliation universitaire reste majoritaire parmi les auteurs des articles médicaux les plus souvent cités, mais que cette recherche est de plus en plus financée par l'industrie, souvent exclusivement.

Ils craignent que les académiques perdent le contrôle du calendrier de la recherche clinique.

(1) Patsopoulos N, Analatos A, Ioannidi J. Origin and funding of the most frequently cited papers in medicine: database analysi. BMJ published 17 march 2006 online.