

# LA LETTRE DU

Périodique trimestriel  
N° 55 - septembre 2007

Bureau de dépôt: Charleroi  
Editeur responsable: Michel Jehaes  
Place Ferrer, 2-6043 Ransart

BELGIQUE - BELGIE  
P.P.  
CHARLEROI  
6/155  
P701112



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



## Editorial



Edito .....	33
Nouvelles du front... de la publi- vigilance .....	34
La Duloxétine .....	37
Flashes .....	38
Réflexions sur les limites des indications et utilisations des antidépresseurs en dehors des troubles dépressifs .....	39
Quand la clinique s'emballe, l'esprit critique défile .....	43
Lorsque que l'industrie pharmaceutique s'adresse par écrit aux médecins : beaucoup de publicité et peu de science .....	44
Symbicort à la demande... Une campagne promotionnelle savamment orchestrée .....	45
Les auteurs fantômes .....	45
Novartis perd contre les génériques .....	46
La firme pharmaceutique Abbott doit changer d'attitude vis-à-vis des personnes atteintes par le VIH/sida .....	47
Echos du réseau .....	47

La relation entre le patient et le professionnel de santé est basée essentiellement sur la confiance.

C'est très vrai dans la relation avec son médecin, mais ce l'est tout autant avec son dentiste ou son pharmacien.

L'évolution des connaissances et la spécialisation des soins ont pour conséquence que le patient entre en relation avec davantage de professionnels de la santé qu'auparavant.

Il demande volontiers conseil au médecin en qui il a le plus confiance. Il demande aussi conseil à son pharmacien pour des choix de médicaments, en vente libre notamment.

J'ai pu observer en 30 ans de pratique de médecine générale à quel point le patient fait confiance à son médecin ou son pharmacien, surtout si cette relation s'inscrit dans la durée et la proximité.

Peu de patients imaginent que dans sa prescription ou sa délivrance de médicaments, le médecin ou le pharmacien puissent être influencés aussi par des arguments publicitaires.

L'industrie des médicaments et des dispositifs médicaux est cependant présente partout : dans les cabinets médicaux, les officines, les hôpitaux, mais aussi dans la formation continue et à l'université.

Pour le praticien, garder son indépendance vis-à-vis de l'industrie est incontestablement un élément de nature à renforcer cette nécessaire relation de confiance avec le patient. Ce soucis d'indépendance est une des raisons d'être de notre revue et de notre réflexion.

Nous nous réjouissons qu'un petit pas dans

ce sens ait été fait récemment dans notre pays par le législateur.

En effet, dans sa circulaire n° 487 de février 2007, l'agence fédérale des médicaments et produits de santé informe les médecins, pharmaciens, dentistes et vétérinaires qu'à partir du 01/01/2007 un certain nombre de mesures sont instaurées, visant une interdiction générale des primes et avantages pécuniaires ou en nature, s'appliquant à la fois à ceux qui les offrent et à ceux qui les sollicitent.

(Texte complet sur [www.afmps.be](http://www.afmps.be)).

Notre revue reprendra en détail ces mesures et les exceptions prévues lors d'un prochain numéro.

L'avenir nous dirasi l'indépendance des prescripteurs et dispensateurs en sortira grandie.

Nous vous proposons enfin d'aborder dans ce numéro et dans le désordre les sujets suivants : qualité de l'information écrite transmise par l'industrie aux médecins, la duloxétine, les conflits d'intérêts en Belgique et à l'étranger, Novartis et les génériques, test de dépistage de prostate controversé, campagne promotionnelle autour du symbicort®, projet de chaîne TV sur les médicaments, et enfin un exemple de promotion déguisée d'un vaccin controversé.

Indépendance, disais-je.....

Bonne lecture.



François Baivier,  
médecin de famille,  
membre du GRAS.

## Groupe de Recherche et d'Action pour la Santé

Association sans but lucratif – Rue de Courcelles, 154 - 6044 ROUX

**ACTION n° 97 : INFORMATION DES PATIENTS : quand les firmes tentent de s'en emparer... (11.2006) : déclaration commune d'organisations européennes transmise par le GRAS au ministre fédéral de la santé**

**Mainmise des firmes sur l'information-santé : une mascarade européenne**

Texte complet sur <http://www.prescrire.org/aLaUne/dossierNMinfoPatient2.php>

La Revue Prescrire - Article en Une - Numéro 283, mai 2007

La Commission européenne soutient la volonté des firmes de faire de la publicité directement auprès du public, y compris pour les médicaments soumis à prescription médicale.

Une consultation biaisée a été orchestrée au niveau européen en vue de préparer des modifications du cadre législatif communautaire.

Le Collectif Europe et Médicament adresse une lettre ouverte destinée aux Commissaires européens en charge du dossier.

Mi-mars 2007, le groupe de travail sur l'information-patient du Forum pharmaceutique européen a mis en consultation publique deux documents : une liste de "critères de qualité" et un "modèle" d'information-patient sur le diabète. Nous considérons que les questions accompagnant cette consultation pré-orientent les réponses et ne permettent pas de débat démocratique.

Elles font de cette consultation un faux-semblant parmi d'autres destiné à justifier un projet législatif, préparé de longue date, de dérégulation de la communication des firmes pharmaceutiques avec le public.

Le Collectif Europe et Médicament ne peut en conscience participer à cette consultation. Faisant partie des acteurs incontournables sur cette question, il souhaite toutefois assumer ses responsabilités en apportant, par cette lettre ouverte, sa contribution en faveur d'un débat honnête et équilibré. Health Action International\* (HAI) Europe et l'International Society of Drug Bulletins\*\* (ISDB) s'associent à cette démarche et partagent les préoccupations exprimées par le Collectif Europe et Médicament.

L'opacité et l'absence de méthode du Forum pharmaceutique restent inadmissibles.

Le Collectif Europe et Médicament, avec HAI et l'ISDB, déplore que le Forum pharmaceutique fonctionne depuis sa création dans une opacité quasi totale (1).

Cette consultation en est une preuve supplémentaire : deux documents sont soumis à consultation publique sans que leur méthode d'élaboration soit explicitée, ni que les auteurs et leurs conflits d'intérêts éventuels soient connus. À écouter les témoignages de nombreux participants au Forum pharmaceutique, il n'y a même pas eu de méthode d'élaboration digne de ce nom, ce qui est encore plus grave. On comprend dans ce contexte l'indigence du résultat.

Les critères de qualité proposés sont flous et loin des patients. La liste de critères proposée est longue, utilisant des termes suffisamment flous pour être interprétés de manière "flexible".

Et surtout, son titre tend à créer une confusion entre "information-santé" et "information sur les maladies et les médicaments".

Rappeler ici le but unique de l'information des patients n'est peut-être pas inutile. L'information attendue par les patients doit leur permettre de répondre aux questions qu'ils se posent.

Elle doit les aider à analyser ce qui les préoccupe, leur donner une idée réaliste de l'évolution de leur état de santé, les aider à comprendre les investigations et les traitements, les résultats qu'ils peuvent en attendre, les choix parmi les options et les services disponibles.

Elle doit les aider à supporter l'épreuve de la maladie.

Nous demandons que cesse la confusion des rôles savamment entretenue. Au prétexte de défendre le droit des patients à l'information, quelques députés s'efforcent depuis plusieurs mois, à grand renfort de communications en tous genres (séminaires, animation de workshops, conférences de think-tanks opportunément créés) de désinformer l'opinion en laissant croire que l'Europe serait un désert en termes d'information de qualité sur la santé, et que seules les firmes pharmaceutiques seraient en mesure de remédier à cette situation.

Le Collectif Europe et Médicament, avec HAI et l'ISDB, rappelle à nouveau que les "informations" que sont à même de fournir les firmes pharmaceutiques sont par nature promotionnelles, et que l'emploi du terme "information" dans ce

contexte relève d'une utilisation abusive, pour qualifier ce qui n'est en fin de compte que publicité. La capacité des patients-citoyens à décider de leurs soins doit être d'autant plus protégée de l'influence de la publicité déguisée en "information", qu'ils sont affaiblis par la maladie.

Les besoins en information sont complexes, différents et évoluent selon les personnes. Les différences de capacités physiques et/ou mentales, de niveau de formation et de moyens économiques déterminent le type d'information attendue par les patients et la façon dont ils vont l'utiliser.

Informar les patients, en s'adaptant au plus près de leurs attentes, implique une relation de confiance qui s'inscrit dans le travail quotidien des professionnels de santé, des associations de malades indépendantes, de l'entourage du patient et dans la mission des bulletins indépendants destinés au public (2).

Les firmes pharmaceutiques ont un rôle différent à jouer, bien spécifique : la législation les oblige à fournir des médicaments correctement étiquetés et accompagnés d'une notice informative à l'intention des patients.

La Directive 2004/27/CE exige que ces notices soient évaluées par les patients (3). Cette disposition importante faisait cruellement défaut. La mise au point, par les firmes, de conditionnements informatifs et sécurisés, et de notices pertinentes peut contribuer à un meilleur usage des médicaments et à la prévention des erreurs médicamenteuses (4).

Il y a beaucoup de progrès à faire dans ce domaine, et certaines firmes semblent s'engager dans cette voie.

Toute confusion des rôles de ces différents acteurs expose au risque de nuire à la qualité des soins et à la liberté pour chacun de choisir au mieux selon ses besoins.

Nous vous rappelons votre mission de protection de la santé publique. Après un premier échec législatif en 2002 par le rejet massif par le Parlement de l'introduction de la communication directe des firmes avec le public, il semble que la Commission européenne et les firmes, avec le soutien actif de quelques députés, reprennent l'initiative, en profitant du fait que plus de 70 % des membres du Parlement européen ont été renouvelés.

Ce petit jeu, qui consiste à remettre régulièrement en cause des choix démocratiques pour les intérêts

de quelques-uns, doit-il se reproduire à chaque renouvellement du Parlement européen ? Nous ne le souhaitons pas. (...)

Le Collectif Europe et Médicament déplore que la Commission européenne, chargée simplement par le Parlement de présenter un rapport en 2007 sur les bénéfices et les risques de l'information mise à la disposition du public, y compris via internet, et de faire éventuellement des propositions (Directive 2004/27/CE - article 88a), outrepassa son rôle (b). Elle biaise le débat en prenant clairement position en faveur de la communication des firmes auprès du public, sous couvert de partenariats privé-public qui ne trompent personne (5,6,7).

Ces prises de position ne tiennent pas compte des données internationales sur les nuisances de la communication des firmes avec le public, et du travail mis en œuvre depuis longtemps par les acteurs du système de soins en matière d'information-patient dans un objectif de santé publique.

Le marché des produits de santé n'est pas un marché comme les autres. Les patients ne sont pas des consommateurs.

Soutenir la compétitivité des firmes pharmaceutiques ne doit pas faire oublier à la Commission sa responsabilité majeure dans la protection de la santé publique des citoyens européens (article 152 du Traité instituant la Communauté européenne).  
die, à obtenir de l'aide (2).

#### Références

1- Position conjointe du Collectif Europe et Médicament, de l'International Society of Drug Bulletins, de Health Action International Europe "Information-santé : chacun sa place" mars 2007 : 4 pages.

2- Déclaration conjointe de HAI Europe, de l'ISDB, du BEUC, de l'AIM et du Collectif Europe et Médicament "Une information-santé pertinente pour des citoyens responsables" 3 octobre 2006. Site internet [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org) : 9 pages.

3- European Commission "Guidance concerning consultations with target patient groups for the package leaflet" May 2006 : 5 pages.

4- European Commission Notice to applicants "Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Community" March 2007 : 34 pages.

5- Verheugen G "Pharmaceutical Forum : delivering better information, better access and better prices" Brussels 29 September 2006. Site internet <http://europa.eu> consulté le 23 octobre 2006 : 4 pages.

6 - Kyprianou M "Pharmaceutical Forum : delivering better information, better access and better prices" Brussels 29 September 2006. Site internet <http://europa.eu> consulté le 23 octobre 2006 : 5 pages.

7- European Commission "Draft report on current practices with regard to provision of information to patients on medicinal products, in accordance with article 88a of Directive 2001/83/EC, as amended by Directive 2004/27/EC on the community code relating to medicinal products" 19 April 2007 : 27 pages.

## **VACCINATION CONTRE LA VARICELLE : NON A "L'INFORMATION" PAR LES FIRMES !**

Maurice Vanbellinghen (Test Santé)

Un site internet [www.varicella.be](http://www.varicella.be) se profile comme site d'information sur la varicelle. Ce site appartient de toute évidence à la firme Sanofi Pasteur MSD (le nom apparaît clairement sur le site). La firme Sanofi Pasteur MSD est le fabricant du Provarivax®, un des deux vaccins contre la varicelle actuellement sur le marché en Belgique.

Aujourd'hui (juin 2007), une vaccination universelle des enfants contre la varicelle n'est pas recommandée chez nous (ni dans la plupart des autres pays).

Une des raisons étant que cette vaccination nécessite d'obtenir rapidement une couverture vaccinale élevée (au moins 90% des enfants). La vaccination d'une partie seulement des enfants risque de déplacer les cas de varicelle vers la population adulte non vaccinée.

Or chez les adultes, la maladie est généralement plus sévère et les complications plus fréquentes.

Certains spécialistes estiment qu'une vaccination universelle des enfants pourrait être envisagée si l'on disposait d'un vaccin combiné: rougeole-rubéole-oreillons (RRO) + varicelle. Le vaccin RRO est déjà "de routine".

Une combinaison avec un vaccin antivarielle pourrait donc en théorie faciliter l'obtention d'une couverture vaccinale suffisamment élevée. Pour l'instant, un tel vaccin combiné n'est pas encore disponible en Belgique, mais on vient d'autoriser au niveau européen le lancement d'un tel vaccin, baptisé ProQuad.

Lequel est également un produit de...Sanofi Pasteur MSD.

Quoi qu'il en soit, pour l'instant et dans l'état actuel des choses, la vaccination systématique des enfants n'est toujours pas recommandée. Inciter le public à faire vacciner ses enfants, en dehors d'une recommandation officielle et dans des circonstances où

on ne pourra pas obtenir une couverture vaccinale élevée, est une démarche risquée pour la santé publique. La bénignité habituelle de la varicelle dans l'enfance, et le fait qu'une vaccination des enfants risque de déplacer les varicelles vers les adultes, chez lesquels elle est plus grave, ne sont pas en faveur d'une vaccination des enfants.

Or, la partie du site [www.varicella.be](http://www.varicella.be) accessible au public ne pipe mot de tout cela. Sanofi Pasteur MSD vise surtout à effrayer les parents en "gonflant" les risques et dangers de la varicelle chez les enfants. Et insiste que "LA SOLUTION EST SIMPLE !!! Un vaccin."

Nous estimons de telles pratiques inacceptables. Il s'agit une fois de plus d'une habile stratégie de l'industrie pharmaceutique pour, sous le couvert d'une information sur une maladie, contourner l'interdiction de la publicité grand public pour un médicament sur prescription. [Précisons que dans certaines conditions strictes, une publicité pour certains vaccins peut-être autorisée, par exemple pour la vaccination contre la grippe; mais ce n'est pas (encore) le cas pour les la varicelle, que nous sachions.] Cette publicité qui ne dit pas son nom peut avoir des effets néfastes au niveau de la santé publique. Finalement, ce site démontre à l'évidence que ce n'est pas de l'industrie pharmaceutique que les consommateurs doivent attendre une information objective, équilibrée et fiable.

C'est important à souligner, dans le contexte actuel où certains tentent de confier aux fabricants de médicaments un rôle plus important comme fournisseurs d'information médicale à l'usage des patients.

### **Projet de chaîne télévisée sur les médicaments**

**22/05/07 (BELGA) - Quatre groupes pharmaceutiques étudient la possibilité de mettre au point une chaîne de télévision numérique interactive en Europe avec des annonces sur leurs médicaments accessibles au grand public.**

Certains observateurs y voient une stratégie de lobbying de l'industrie pharmaceutique pour parvenir à faire de la publicité autour de leurs produits alors que cela est interdit en Europe.

Le nouveau canal interactif, European Patient Information Channel, disponible via internet et la télévision, devrait être financé par quatre gros acteurs du marché: Johnson & Johnson, Pfizer, Novartis et Procter & Gamble.

Le quotidien britannique The Guardian a reçu un DVD-pilote du projet qui montre notamment un médecin rassurant une patiente atteinte d'un cancer

du sein, en lui rappelant que "de nombreux nouveaux traitements sont disponibles".  
"Il est ensuite possible de cliquer sur le côté gauche de l'écran pour consulter des informations sur les différents traitements en question", explique au Guardian Nicola Bedlington, chef du European Patient's Forum.

L'annonce d'un tel projet intervient alors que la Commission européenne se penche actuellement sur une réforme des règles en matière d'informations transmises aux patients sur les médicaments et produits thérapeutiques.

**ACTION n° 99 : PREVENONS LES ERREURS dans l'utilisation des médicaments (7.01.07) : Pour une formation continue fondée sur une pédagogie par l'erreur et un recueil épidémiologique permettant d'appréhender le nombre d'accidents et leurs caractéristiques, afin d'en réduire le risque de récurrence**

Intéressante synthèse sur les erreurs médicamenteuses réalisée par le Centre Antipoisons à partir de son expérience des 10 dernières années. Utile pour animer un GLEM p.ex. <http://www.poissoncentre.be/fr/doctors/medicationerrors.php?#2>

## LA DULOXÉTINE

La duloxétine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline est commercialisée en Belgique sous le nom de Yentreve® pour le traitement de l'incontinence d'effort chez la femme et sous le nom de Cymbalta® pour le traitement de la dépression et de la neuropathie diabétique périphérique (1).

La prescription de Cymbalta® est en train de d'augmenter de façon exponentielle en Belgique, ce qui pourrait en faire bientôt un des antidépresseurs les plus prescrits sur le marché belge grâce à un marketing apparemment très réussi, bien que se basant sur le slogan : « Enfin une approche holistique de la dépression ! » .

L'utilisation du terme « holistique » en référence à l'utilisation d'un antidépresseur devrait plutôt prêter à rire aux éclats.

De nombreux médecins semblent avoir été séduit par la possibilité de faire taire les plaintes tant somatiques que psychiques d'un coup de pilule magique.

Malheureusement, il n'y a, en fait, pas de quoi se réjouir. Cette surprescription ne repose sur aucune nouveauté scientifique. Il n'y a, en effet, pas d'amélioration de l'efficacité sur la dépression par rapport aux ISRS (2).

La substance est, par sa structure proche de la fluoxétine, et assez semblable, pour ce qui est du mécanisme d'action à la venfalaxine, qui en elle-même ne représentait pas une révolution (2).

De plus elle ne présente aucun avantage réel par rapport aux anciennes substances ou aux traitements non médicamenteux pour ce qui est des autres indications reconnues.

Les indications non officielles commencent à ap-

paraître (fibromyalgie, douleurs chroniques...).

Par contre, ce phénomène risque d'alourdir encore le budget de notre sécurité sociale.

En juillet, nous apprenions déjà que les Belges dépenseront cette année quelque 100 millions d'euros en plus en médicaments par rapport à 2006, selon des données publiées par un institut de statistique médicale.

Rappelons, une fois de plus, ce que nous en dit la Revue Prescrire (3) :

-La balance bénéfice-risque est favorable pour les imipraminiques dans les neuropathies diabétiques. L'efficacité de la duloxétine dans cette indication reste discutable.

- Il n'est pas démontré que la duloxétine est au moins aussi efficace que d'autres antidépresseurs dans les études versus placebo.

- La duloxétine est métabolisée par le CYP 1A2 et CYP 2D6 du cytochrome P450, d'où une probabilité importante d'interactions

-Elle entraîne des effets indésirables digestifs, neuropsychiques, hépatiques, un syndrome de sevrage et augmente la pression artérielle de façon dose-dépendante.

Sur le site de la FDA (4) : on retrouve les effets indésirables habituels : syndrome d'arrêt, hépatotoxicité, hypertension, manie, danger pendant la grossesse et l'allaitement, épilepsie, ...

Lors de l'utilisation dans l'incontinence d'effort, la FDA a mis en évidence un nombre accru de tentatives de suicide.

Sur le site du cbip, il est rappelé de veiller au risque suicidaire dans toutes les indications.

Rappelons le risque suicidaire particulièrement

accru chez les enfants et adolescents traités par SSRI. Mise en garde qui reste valable pour la duloxétine quelle que soit l'indication.

On ne peut que s'étonner et déplorer un tel engouement pour un produit qui ne présente pas d'avantage et qui a une profil d'effets indésirables plutôt défavorable.

Dr Monique Debauche  
Psychiatre

(1) [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

(2) décision du Ministre sur le site Inami : [http://www.inami.fgov.be/inami\\_prd/ssp/cns2/pages/MinisterialDecisionDet.asp?qs\\_PagRtr=SpecialityCns&qs\\_SpcCod=00574320&qs\\_EffDat=20060401&qs\\_MdId=3012](http://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/cns2/pages/MinisterialDecisionDet.asp?qs_PagRtr=SpecialityCns&qs_SpcCod=00574320&qs_EffDat=20060401&qs_MdId=3012)

(3) La Revue Prescrire Juillet-Août 2006/tome 26 N°274

(4) [www.fda.gov](http://www.fda.gov)



## FLASHS



### Retrait du lumiracoxib (Prexige) en Australie

Le lumiracoxib, un AINS sélectif de la cyclo-oxygénase 2, était sur le marché australien depuis juillet 2004 et remboursé dans ce pays depuis le milieu de l'année 2006. Un arrêt immédiat de ce traitement vient d'être recommandé dans ce pays, à la suite de l'observation de 8 rapports de lésions hépatiques sévères sous lumiracoxib, dont deux décès et deux transplantations hépatiques nécessaires (1). Pour rappel, lors de la parution de l'étude TARGET avec le lumiracoxib, une toxicité hépatique avait déjà été signalée (2,3,4).

#### Références

(1) NPS Radar 14 août 2007.

(2) FARKOUH M et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. LANCET 2004;364:675-84.

(3) SCHNITZER T et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reductions in ulcer complications: randomised controlled trial. LANCET 2004;364:665-74.

(4) Topol E, Falk GW. A coxib a day won't keep the doctor away. LANCET 2004;364:639-40.

### BPCO

Le Nederlands Huisarts Genootschap (NHG) publie ce mois de juillet 2007 sa deuxième révision du guide de pratique concernant la BPCO (1). Les principales modifications par rapport aux éditions précédentes sont : adaptation aux guidelines GOLD dernière édition pour la définition de la BPCO et sa stadification ; distinction asthme et BPCO en lieu et place des termes « asthme avec obstruction permanente » ; suppression de l'exigence d'un test à la prednisolone pour le diagnostic de BPCO ; suppression de l'indication « exacerbations fréquentes » pour l'acétylcystéine. A noter que ce guide de pratique, comme les autres recommande l'administration de corticostéroïdes

inhalés en cas de survenue d'au moins deux exacerbations par an, en soulignant bien qu'il faut en contrôler l'efficacité et arrêter le traitement si une efficacité n'est pas observée.

#### Référence

(1) Smeele J, Van Weel C, Van Schayck CP, et al. NHG-Standaard COPD. Huisarts Wetenschap 2007;50(8):362-79.

### ARRET DU TABAC ET MEDICAMENTS

Le NHG publie ce mois de juin 2007 sa révision du guide de pratique concernant l'arrêt du tabac (1). Pour les médicaments qui peuvent aider pour cet arrêt, le guide mentionne en premier choix les substituts nicotiques, en deuxième choix la nortriptyline ou le bupropion. La varénicline n'est pas recommandée parce qu'elle a été évaluée uniquement chez des personnes en bonne santé et que ses effets à long terme ne sont pas encore bien connus.

#### Référence

(1) Chavannes NH et al. NHG-Standaard Stoppen met roken. Huisarts Wetenschap 2007;50(7):306-14.

### INFORMATION - DESINFORMATION

Au mois de mars 2007, la firme Pfizer faisait grand bruit des résultats d'une analyse rétrospective d'un ensemble d'études sur les statines montrant une supériorité de l'atorvastatine de 14% par rapport à la simvastatine en termes de réduction des événements cardiovasculaires à 3 mois, même après ajustement pour la diminution du LDL-cholestérol. Elle diffuse en ce mois de juin 2007 l'information suivante : suite à une demande de contrôle des données par une commission étatique, un réexamen des chiffres montre que la supériorité de l'atorvastatine se limite à 10%, chiffre insuffisant pour atteindre une signification statistique. La correction a-t-elle bénéficié de la même diffusion dans les media et auprès des médecins que l'annonce initiale ?

Source : Scrip N°3270- June 22nd 2007.

# Réflexions sur les limites des indications et utilisations des antidépresseurs en dehors des troubles dépressifs

Professor David Healy MD, Dept of Psychiatry, Cardiff University

*Texte de l'intervention de David Healy lors de la Journée de Consensus organisée par l'INAMI le 31 mai 2007 à Bruxelles sur le thème de « L'usage efficace des antidépresseurs dans le traitement des indications autres que les troubles dépressifs ».*  
Traduction du Dr Monique Debauche.

Extrait I de l'article (version complète accessible sur le site web du GRAS).

## Disease Mongering et marketing. A propos de l'état de stress post traumatique et de la sertraline

Le tableau reproduit ci-dessous nous permet d'illustrer trois éléments.

Premièrement, nous disposons aujourd'hui d'une grande quantité de littérature d'apparence scientifique, sensée étayer certaines thèses, mais qui dans les faits est sans grande valeur.

Prenons le cas des antidépresseurs prescrits aux enfants pour de l'anxiété et des troubles dépressifs. Nous trouvons là un très grand écart entre ce que dit la littérature et ce que les données observables cliniquement nous apprennent par ailleurs.

La littérature scientifique semble permettre d'affirmer que ces médicaments sont efficaces et sûrs alors que les données cliniques recueillies montrent que ces drogues sont inefficaces et présentent des risques considérables.

Les raisons de ce clivage entre ce que prétend la littérature scientifique et ce que montrent les données cliniques recueillies n'ont pas encore été élucidées mais on peut supposer qu'il s'applique également à l'utilisation de ces médicaments chez les adultes pour les indications d'anxiété et de dépression ainsi que pour d'autres indications.

### TABLEAU

Prepared Current Medical Directions Inc.

ANXIETY

POST-TRAUMATICS STRESS DISORDER

Author-Title	Vendor	Status
Author TBD-(640) Sertraline vs; placebo in PTSD	Paladin	Poster presented at ECNP, 1997. Paper is completed, but revisions are needed.
Author TBD-(671) Tilte TBD	Paladin	Poster presented at ECNP, 1998. First draft completed, but additional analyses needed. Both 640 and 671 studies to be submitted soon. One will go to <i>New England Journal of Medicine</i> and the other to JAMA.

Tableau 1 (légende) : reproduction d'une page d'un recueil d'articles sur la Sertraline rédigé, à la demande de la société Pfizer, par une agence de rédaction de texte médicaux basée à New York, « Current Medical directions ».

Ce problème concerne non seulement les articles de la presse médicale soutenue par l'industrie pharmaceutique mais aussi des revues scientifiques de bonne réputation (comme le montre la diapositive). La majorité des articles qui rapportent des conclusions de RCT (études cliques randomisées) est écrite par des prête-noms (ghostwriters) et dans tous les cas, les données détaillées sur lesquelles se fondent ces études ne sont pas accessibles pour une analyse critique indépendante.

Deuxièmement, le tableau montre une série d'articles destinés à promouvoir l'utilisation de la sertraline pour le PTSD (post traumatic stress disorder). Pourtant en réalité, deux autres études menées sur des cas de PTSD donnent des résultats négatifs pour la sertraline. De plus, selon les deux études montrées ici, la Sertraline n'aurait des effets bénéfiques que chez les femmes.

Dès lors, l'ensemble des quatre études donnent des résultats négatifs pour la Sertraline chez les hommes.

Malgré cela et en se basant exclusivement sur les deux études montrant certains effets bénéfiques chez les femmes, la publicité a mené à une prescription très large de la sertraline pour le PTSD dans la population générale.

En examinant la littérature complète sur le sujet, on ne peut que constater que seule une étude sur trois concernant la Sertraline montrent des effets bénéfiques pour le PTSD.

Troisièmement, le PTSD (comme beaucoup des indications abordées aujourd'hui) est une création artificielle. Jusqu'à très récemment le PTSD n'existait pas. Il est apparu pour la première fois dans le DSM-III en 1980.

Actuellement, beaucoup d'experts pensent que ce trouble n'existe tout simplement pas. Ils pensent plutôt qu'il ne s'agit que d'une forme d'anxiété et de dépression.

Ce que vous voyez dans cette figure est le marketing de Pfizer pour le PTSD lui-même et non pas pour la sertraline.

Ceci s'appelle du « disease mongering », autrement dit une technique de marketing qui consiste à vendre dans un premier temps des maladies pour préparer le terrain et vendre ensuite un médicament soi disant curatif.

Dans le cas de la classe des ISRS et des autres antidépresseurs plus récents, nous sommes face à des produits qui ne sont pas particulièrement efficaces et dont la stratégie promotionnelle des firmes a davantage porté sur le marketing d'états pathologiques, laissant le soin aux prescripteurs de faire le lien avec les médicaments sponsorisés.

Extrait III de l'article (version complète accessible sur le site web du GRAS)

### **L'efficacité des antidépresseurs**

Premièrement, certaines études mettant des médicaments courants sur le marché produisent des résultats tels que le montre la figure 1.

La différence statistiquement significative de résultats entre une substance active et un placebo est utilisée pour démontrer qu'un médicament « marche ».

Les agences du médicament approuve l'enregistrement de ces médicaments moyennant le respect de cette condition, les compagnies pharmaceutiques lancent alors leurs produits sur le marché sur la base de cette efficacité « démontrée », puis enfin les médecins les prescrivent.

Mais pratiquement, si les études portent sur un nombre suffisamment important de patients, même une différence mineure de 1 ou 2 points sur une échelle d'évaluation peut être considérée comme statistiquement significative.

Ceci a pour conséquence qu'un médicament quelque peu sédatif ou tranquilisant peut apparaître comme un « traitement » de la dépression, du PTSD ou de la phobie sociale si l'échelle d'évaluation comporte des items quantifiant l'anxiété ou la qualité du sommeil.

De cette manière, il pourrait tout aussi bien être possible de prouver que la nicotine, les benzodiazépines, les antihistaminiques, le méthylphénidate ou les autres médicaments utilisés dans le TDAH, la plupart des antipsychotiques et certains anti-convulsivants sont des médicaments qui permettent de traiter la dépression ou la plupart des états anxieux dont nous parlons aujourd'hui.

Il existe en effet pour plusieurs de ces substances des RCT qui prouvent leur efficacité pour l'anxiété et/ou la dépression.

La différence fondamentale entre ces divers groupes de substances et les médicaments que l'on considère comme des « antidépresseurs » consiste dans le fait que ces derniers ont été récemment brevetés pour le traitement de la dépression et que les autres drogues comme la nicotine ou les antihistaminiques ne peuvent plus l'être comme tel. Les antipsychotiques et les antihistaminiques sont quant à eux destinés à cibler d'autres marchés.

Il est paradoxal de constater que bien que ces nouveaux antidépresseurs présentent peu d'avantages supplémentaires par rapport à ces autres drogues pour justifier leur utilisation dans la prise en charge des problèmes nerveux en première ligne, ils ont néanmoins été massivement lancés sur le marché et ont réussi à remplacer progressivement d'autres traitements au moins aussi efficace.

Ce qui vient d'être écrit doit amener à mettre en doute l'hypothétique déséquilibre des neurotransmetteurs cérébraux censé être corrigé par les antidépresseurs.

Personne n'oserait en effet prétendre que la nicotine, le méthylphénidate, les benzodiazépines ou les antipsychotiques corrigent un tel déséquilibre.

Cette hypothèse d'un déséquilibre de la chimie cérébrale a eu un impact important sur l'élaboration de la croyance selon laquelle les RCT amènent la preuve d'une efficacité réelle des antidépresseurs pour le traitement de la dépression et de l'anxiété. Sans cette hypothèse, les RCT ne font qu'attester qu'il se passe quelque chose, qu'un effet est produit, sans doute aspécifique.

Cette hypothèse du déséquilibre biochimique céré-

bral est plus un mythe soutenu par le monde du marketing qu'une vérité scientifique.

Ce que je veux démontrer, c'est que les études cliniques nous apportent des preuves que ces substances peuvent avoir un effet favorable chez certaines personnes et qu'elles peuvent donner l'impression que ces médicaments « marchent ». L'existence d'un effet aspécifique n'est pas une preuve qu'il y a une efficacité et une spécificité d'action sur une pathologie, ces deux propriétés restant à prouver.

Un autre apport possible des résultats des études cliniques consisterait à nous permettre de quantifier la contribution d'un médicament dans le traitement d'un groupe de patients.

**FIGURE 1**  
**Drug v Placebo**

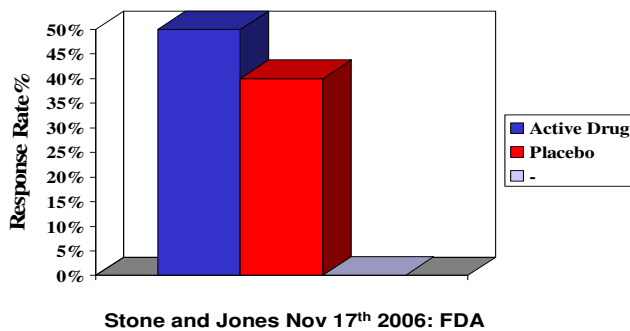


Figure 1 : Ce graphique présente de manière schématique les résultats des études cliniques faites sur l'usage des antidépresseurs dans toutes les indications sur une population de 100.000 patients. Ce graphique a été présenté à une audition de la FDA en décembre 2006.

Prenons d'abord la réponse au placebo. Il est un fait connu que l'évolution naturelle d'une dépression est celle d'une amélioration spontanée en quelques semaines chez un grand nombre de patients.

Il est aussi commun de penser que des conseils pertinents portant sur les habitudes de vie des patients (nutrition, hygiène de vie, consommation d'alcool, qualité de vie au travail et difficultés relationnelles) apportent déjà une amélioration.

On peut supposer aussi qu'un patient va réagir encore plus positivement s'il se considère écouté et soigné par un expert, surtout si de surcroît ce praticien lui prescrit une substance dont il est convaincu de l'efficacité sur la restauration de son équilibre chimique cérébral (même si le déséquilibre est un

mythe et que la substance est un placebo). Tous ces facteurs apparaissent dans la partie du graphique qui quantifie l'effet placebo même s'il n'est pas possible de les évaluer distinctement (par exemple : quel est la part de l'évolution naturelle par rapport au changement de style de vie, ...).

Tous ces facteurs contribuent également à l'amélioration du patient qui prend une substance active et se retrouvent également dans le graphique concernant l'efficacité de celle-ci.

Mais contrairement à la difficulté précédente pour scinder les différentes composantes de l'effet placebo, les RCT nous permettent de mesurer distinctement la valeur ajoutée du médicament dans l'amélioration clinique d'un groupe de patients.

Dans le figure 1, l'effet spécifique du médicament peut se calculer comme suit :  $50\% - 40\% = 10\%$ .

Ce qui veut dire que 4 patients traités sur 5 ou 80% des patients traités l'auraient été avec succès par le seul effet du placebo et que 20% des patients qui ont connu une amélioration le doivent à un effet direct du médicament.

Le Nombre de Sujets à Traiter (NST ou number needed to treat (NNT) en anglais) pour observer un effet spécifique du médicament est dans ce cas de  $1/10\% = 10$ .

La taux d'amélioration des patients sous placebo est de 40%. Dès lors, le NST pour le groupe placebo est de  $1/40\% = 2,5$ . Ce qui veut dire que 2 patients sur 5 répondent au placebo.

Alors que la plupart des cliniciens comprennent ce fait en théorie, dans la pratique la plupart des médecins ou des patients ne semblent pas percevoir que la majorité des améliorations constatées ne découlent pas de la substance active utilisée.

Ce qui veut dire que la plupart des cliniciens ne se basent pas sur ces preuves et attribuent l'amélioration des patients de facto au médicament prescrit.

Si cette constatation théorique devait être utilisée dans la pratique clinique, il devrait y avoir un plus grand usage de placebo ou un attentisme prudent avant de prescrire les médicaments en cause.

En cas de réponse positive, le clinicien devrait informer le patient que l'amélioration pourrait être induite par autre chose que le médicament.

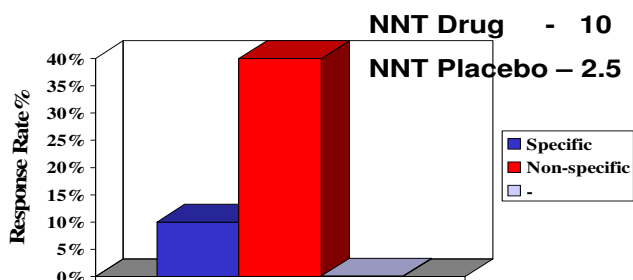
Le même argument peut s'appliquer dans l'évaluation des TCC ou d'autres thérapies interpersonnelles.

L'effet spécifique d'un traitement, quel qu'il soit,

dans l'amélioration clinique d'un patient joue un rôle relativement restreint sur l'ensemble des résultats.

**FIGURE 2**

**Components of Therapeutic Response:  
Specific v Non-Specific**



Légende de la figure 2 : ce schéma apporte une explication alternative aux résultats des études cliniques sur les psychotropes en différenciant les composantes de la réponse thérapeutique.

Si la culture, les flux financiers et la recherche dans le domaine des soins de santé se voulaient plus conséquents par rapport aux preuves apportées par ce type d'étude, nous irions dans le sens de ce que nous montre la colonne rouge plutôt que la colonne bleue dans la figure 2.

Nous devrions tenter d'augmenter l'efficacité de la composante placebo en améliorant la « magie » du thérapeute, en essayant de donner les meilleurs conseils d'hygiène de vie aux patients, en amenant des tentatives de résolutions de problèmes et sans doute en étant plus attentistes dans l'utilisation de médicaments spécifiques.

Parallèlement, il faudrait faire davantage d'efforts pour comprendre quel facteur intervient dans l'apparition d'une réponse spécifique quand elle survient plutôt que de continuer à promouvoir la prescription sans discrimination de médicaments en se fiant à l'idée que la substance « marche ».

Si la médecine était capable d'assurer la meilleure réponse « placebo » possible, nous pourrions atteindre certainement 80% des bénéfices obtenus dans les groupes traités par médicament dans les

études cliniques et ceux-ci seraient obtenus sans soumettre les patients aux effets indésirables parfois sévères imputables aux substances actives.

En fait, les données de la figure 1, non seulement ne prouvent pas que le médicament « marche » mais ne permettent pas non plus de s'assurer que la substance apportent plus de bénéfices par rapports aux risques.

Ceci s'explique par le fait qu'en ce qui concerne les bénéfices d'un traitement, ce que les études cliniques démontrent c'est l'amélioration des scores sur des échelles d'évaluation mais pas ce qui se passe dans la situation réelle du traitement du patient.

Dans le cas des études cliniques en psychiatrie évaluant l'effet des antidépresseurs, des antipsychotiques ou des stabilisants de l'humeur, il y a un taux de mortalité plus important dans le groupe traité par substance active que dans le groupe placebo, ce qui n'est pas ce qui est attendu dans une étude sur un médicament qui « marche » bien. Cette partie des études concernant la mortalité est cependant mise de côté et les résultats des études donnent a contrario une impression fautive d'un rapport bénéfices/risques très favorable pour les médicaments.

Les chiffres de mortalité bruts sont cependant camouflés et les données présentées de façon à fournir au contraire un rapport bénéfices/risques favorable aux traitements médicamenteux.

L'argument avancé est que seule une personne sur dix réagit au traitement et que le risque de comportement suicidaire induit n'est alors que de 1%.

De sorte que le traitement peut être appliqué sans inquiétude excessive.

Cette argumentation ne tient pas compte du fait que seul 1 patient sur 2,5 doit être traité pour observer une réponse de l'un d'entre eux au placebo.

Tenant compte de cela, il est difficile de soutenir que les antidépresseurs doivent être un traitement de première ligne.

Une approche pragmatique suggère de ne prescrire des antidépresseurs que s'il n'y a pas de d'amélioration avec d'autres approches.

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

# Quand la clinique s'emballe, l'esprit critique détale...

Acte 1 : « Le vilain petit K(ce)anard » ... : juin 2007, communiqué de presse du KCE :

« Pas de preuve d'efficacité du dépistage du cancer de la prostate » « L'utilisation du test PSA dans le dépistage est depuis longtemps sujette à controverses.

La conclusion de l'évaluation de cette technologie de santé par le Centre Fédéral d'Expertise est sans équivoque : aussi longtemps qu'il n'existe pas de preuves permettant d'établir que le test fait plus de bien (moins de décès) qu'il ne fait de tort (effets secondaires de traitements inutiles comme l'impuissance et l'incontinence), le dépistage au moyen de ce test n'est pas défendable ».

Acte 2 : « Ad maiorem Almae Matris gloriam » !: juillet 2007, communiqué de presse des Cliniques universitaires Saint-Luc (<http://www.saintluc.be/press/commu/2007/2007-prostate.pdf>) qui prônait jusqu'il y a peu le « dépistage du cancer de la prostate » par dosage du PSA alors que des études validées remettaient cette pratique en question depuis pas mal de temps:

« Jusqu'à maintenant, le dépistage du cancer de la prostate était réalisé sur la base d'un test sanguin (dosage du PSA) et d'un toucher rectal.

Ce test PSA a été récemment très critiqué par le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) en raison de son manque de spécificité. ([http://www.kce.fgov.be/index\\_fr.aspx?ID=0&SGREF=3461&CREF=6711](http://www.kce.fgov.be/index_fr.aspx?ID=0&SGREF=3461&CREF=6711)).

Son utilisation systématique du test chez des patients non informés entraîne en effet le recours à un grand nombre de biopsies de la prostate. Si ces biopsies permettent de détecter précocement des cancers agressifs, elles mettent aussi en évidence beaucoup de cancers de prostate qui ne menacent pas la santé des patients ; elles génèrent ainsi beaucoup de stress et exposent les patients à des traitements inutiles.

Le nouveau test génétique « Progen<sup>TM</sup> PCA3 » proposé par les Cliniques universitaires Saint-Luc devrait aider les urologues à détecter les patients chez qui les biopsies ne sont pas réellement nécessaires....

Le nouveau test génétique « Progen<sup>TM</sup> PCA3 » permet de rechercher, dans les urines du patient, l'expression d'un gène (le gène PCA3) spécifique des cellules cancéreuses prostatiques.

Ce test permet donc de réduire le nombre de biopsies actuellement nécessaires au diagnostic et de les remplacer par l'analyse d'un simple échantillon d'urine.

Efficacité prouvée.

Les premiers résultats belges du nouveau test Progen<sup>TM</sup> PCA3 ont été présentés le 2 juin 2007 lors de la réunion annuelle de la Société Belge d'Urologie. Ils suggèrent que le recours à des biopsies de la prostate pourrait ainsi être évité chez 30 à 40% des patients, sans pour autant passer à côté des cancers agressifs. »

Intermezzo : août 2007, un membre du GRAS interroge un des signataires du communiqué de presse des cliniques universitaires Saint-Luc sur la valeur du nouveau test :

« Quelle est la spécificité et la sensibilité du test ? Merci de m'envoyer des références d'études validées.

Je crains les feux de paille que sont parfois les déclarations fracassantes. »

Acte 3 : Voici sa réponse, reçue quelques heures plus tard:

« Merci pour votre message. Je comprends tout à fait votre réserve et je la partage.

Il faut faire la distinction entre effet de mode et réalité scientifique.

Pour ce qui est du PCA3, je vais peut-être vous étonner en disant que je ne sais pas encore quelle est sa vraie valeur. C'est la raison pour laquelle nous étudions avec attention les résultats issus d'analyses effectuées ici au laboratoire avec ce nouveau test.

Nous allons soumettre ce travail pour publication dans les prochains jours. Si ce papier est publié, je vous l'enverrai car il constitue une bonne revue de travaux antérieurs et de nos travaux actuels.

Ceci devrait au moins en partie, je l'espère, vous fournir des éléments objectifs d'appréciation quant à la valeur du test et à ses limites ».

Épilogue provisoire : « Ne croyez que ceux qui doutent », Henri Deleersnijder, professeur.

Michel Jehaes, qui cultive de plus en plus le doute ... relayé par Maurice Vanbellinghen, membre de la rédaction de Test-Santé (publication de Test-Achats), qui se dit clairement choqué par ce qu'il a

découvert sur le site des cliniques universitaires Saint-Luc ([www.saintluc.be](http://www.saintluc.be)).

Le premier article sur lequel on tombe en tapant le mot « prostate » proclame ceci : "Un dépistage annuel est essentiel si l'on veut se donner toutes les chances de guérir d'un éventuel cancer de la prostate. "

« Cependant, et même si beaucoup d'hommes dia-

gnostiqués avec un cancer prostatique vont mourir d'autre chose, il faut insister: le meilleur moyen de ne pas mourir du cancer de la prostate est de pratiquer un dépistage précoce ».

Et monsieur Vanbellinghen de conclure : « Personnellement, cette propagande folle pour un test de dépistage pour le moins très controversé me choque ».

## **Lorsque l'industrie pharmaceutique s'adresse par écrit aux médecins : beaucoup de publicité et peu de science**

### **Communiqué de presse du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)**

Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) a étudié à la demande de l'INAMI, la qualité des informations écrites transmises par l'industrie pharmaceutique aux médecins.

Il en ressort qu'une minorité des messages (17%, soit 1 sur 6) est basée sur des preuves scientifiquement établies ou fait référence à la notice du produit. Les médecins sont dès lors loin de considérer ces messages comme une source fiable.

Cette étude a été réalisée en collaboration avec les associations scientifiques de médecins généralistes du Nord (Domus Medica) et du Sud du pays (SSMG).

Les médecins, les pharmaciens et les autres dispensateurs de soins sont inondés d'informations provenant de l'industrie pharmaceutique et diffusées sous forme de brochures, de lettres et d'annonces dans les magazines et les journaux spécialisés. Celles-ci sont majoritairement acheminées par la poste, mais aussi par les délégués pharmaceutiques et au cours des sessions de formation continue.

Ce sont les médecins généralistes qui constituent la cible de prédilection de cette information : l'étude a mis en évidence qu'ils sont confrontés à 450 annonces par mois.

La plupart de ces documents contiennent une information sommaire : le nom du médicament tout seul, un slogan ou encore une image destinée à émouvoir.

Dix-sept pourcents seulement de l'information se base sur des preuves scientifiquement établies ou sur la notice du produit.

Le reste consiste en des informations vagues ou non fondées scientifiquement.

Parfois même (dans 2% des cas) le message est er-

roné et en contradiction avec les données scientifiquement établies.

La manière de présenter l'information ne permet pas toujours de faire clairement la différence entre une publicité et une information indépendante.

La nécessité de disposer d'une information indépendante ressort des interviews menées auprès de médecins généralistes.

Le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) est réputé comme la source la plus fiable.

Les médecins généralistes ont un rapport ambigu avec le secteur pharmaceutique : ils ont besoin de sa collaboration pour obtenir des informations pratiques au sujet des nouveautés, tout autant que pour le sponsoring de leurs séances de formation continue.

Cependant, ils ont conscience d'être parfois manipulés. Ainsi, à propos d'une information sur les antibiotiques: les indications proposées pour le médicament étaient beaucoup plus larges que celles où sa prescription était justifiée scientifiquement.

Le KCE émet des recommandations constructives à destination des acteurs concernés, afin de garantir aux médecins une information plus fiable et plus cohérente.

Il conviendrait que l'industrie pharmaceutique développe son propre contrôle de qualité (comme cela se fait d'ailleurs dans d'autres pays), que les pouvoirs publics instaurent un contrôle proactif de l'information concernant les médicaments, que l'information provenant des sources indépendantes soit mise plus vite à disposition des médecins et que la formation des médecins comprenne l'ap-

prentissage des techniques d'analyse critique des informations.  
Enfin, le lien étroit entre l'industrie pharmaceutique et la formation continue officielle des médecins devrait être remis en question.

Le texte intégral de ces recommandations est disponible sur le site internet du KCE : [www.kce.fgov.be](http://www.kce.fgov.be) <<http://www.kce.fgov.be/>> (rubrique « publications ») sous la référence KCE Reports vol 55B.

Symbicort à la demande ...

## UNE CAMPAGNE PROMOTIONNELLE SAVAMMENT ORCHESTRÉE :

ACTE I : Promotion de la spirométrie en médecine générale.  
Des formations à la spirométrie sont organisées auprès des médecins généralistes par la SSMG et d'autres groupes.  
Des spiromètres digitalisés sont prêtés aux MG pour de pseudoétudes cliniques et ... oubliés chez ceux-ci.

ACTE II : Remboursement à partir du 1<sup>er</sup> juillet 2007 de la spirométrie réalisée par le médecin généraliste pour autant qu'il ait suivi une formation spécifique d'au moins 10 heures.  
Ce test n'est remboursé qu'une fois par an et par patient sauf en cas de BPCO avérée.  
Le nombre de BPCO et d'asthmes ainsi dépistés risque de fort d'augmenter avec comme corollaire, une augmentation de la prescription des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs de longue durée à remboursement conditionnel, sans devoir passer par les pneumologues...

ACTE III : le Symbicort® obtient pour la Belgique en octobre 2006 l'enregistrement de l'indication « traitement des symptômes en cas d'asthme et de BPCO (BronchoPneumopathie Chronique Obstructive) ». Arguant de sa commodité d'emploi, Astra Zeneca a désormais les mains libres pour promouvoir le Symbicort (association fixe de bu-

désônide et de formotérol) à la demande, en traitement de la crise de dyspnée chez l'asthmatique... et le patient BPCO, vu l'ambiguïté de la notice scientifique.

Encore manque-t-il le remboursement INAMI qui n'intervient que pour le traitement d'entretien et sous conditions bien strictes.

ACTE IV : Le dépliant SMART® d'AstraZeneca promotionnant le Symbicort à la demande dans l'asthme signale à son verso que « Pour le traitement de vos patients BPCO (GOLD stade III et IV) qui sont insuffisamment sous contrôle avec des bronchodilatateurs à longue durée, nous vous proposons l'usage de Symbicort Turbuhaler® forte 320/9 microgr./dose.»

Cela annonce-t-il un glissement promotionnel, à suivre ?

A quand un assouplissement des critères de remboursement de l'INAMI pour le Symbicort® ?

EPILOGUE : Le patient en sort-il gagnant ?  
Pas si sûr au vu des incertitudes qui planent sur l'innocuité des corticoïdes inhalés chez les BPCO et des bêta<sub>2</sub>mimétiques de longue durée (1).

Marc BOUNITON, M.G.

(1) BOUNITON M. Révolution dans le traitement des troubles du souffle ? *La Lettre du GRAS* 2007;53:23-25.

## Les auteurs fantômes

Selon une étude citée par le BMJ (1) (PLoS Medicine 2007 ; 4 :e19), l'existence d'auteurs fantômes, des personnes non citées bien qu'elles ont apporté une contribution majeure à un article scientifique, est très courante.  
Dans l'ensemble des essais cliniques étudiés, les 3/4 des personnes qui avaient participé de manière significative au document final n'avaient pas été cités comme auteurs.

Le plus souvent, il s'agissait de statisticiens travaillant pour une compagnie pharmaceutique sponsorisant l'étude.

Selon l'auteur principal, Peter Gotzsche, du Nordic Cochrane Centre à Copenhague, cette pratique contribue à augmenter le risque de manipulation des analyses et des conclusions.

Pourtant des recommandations existent, pour plus

de transparence, mais celles-ci ne sont pas suffisamment suivies.

(1) Hargreaves S. Industry funded trials often have ghost authorship. BMJ2007;334:223

## NOVARTIS PERD CONTRE LES GÉNÉRIQUES

Le labo suisse est débouté dans son procès contre l'Office indien des brevets.

Par Christian Losson QUOTIDIEN : mardi 7 août 2007 Transmis par Emed.

C'est une petite "bombe aux répercussions internationales", comme le confie un haut responsable de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Elle a été lâchée hier par la Haute Cour indienne de Chennai (ex-Madras) et vient éclairer d'un nouveau jour la bataille autour des droits de propriété intellectuelle sur les médicaments.

Une victoire pour les ONG qui militent pour l'accès aux médicaments génériques face aux grands laboratoires.

Le jugement assure en substance que, non, une firme pharmaceutique ne peut se prévaloir de l'exclusivité d'un nouveau brevet sur une molécule si elle consiste en une variation mineure d'une formulation précédente.

Or le laboratoire suisse Novartis, numéro 3 mondial, estimait la législation indienne sur les brevets trop "souple", autrement dit trop laxiste envers les fabricants de génériques, qu'elle produit et exporte à grande échelle (Médecins sans frontières y achète par exemple 85 % de ses copies d'antirétroviraux), jouant le rôle de pharmacie des pays pauvres.

Dix ans après avoir intégré l'Organisation mondiale du commerce (OMC), l'Inde a dû introduire une législation sur les brevets en 2005, conformément aux accords Adpic qui régissent la propriété intellectuelle liée au commerce.

Mais l'Inde définit strictement les critères pour la délivrance d'un brevet autour de trois principes : la nouveauté, l'inventivité et l'application industrielle. L'Office des brevets a ainsi rétorqué à un block-buster de Novartis - le Glivec, un anticancéreux - le droit de se prémunir d'un brevet, demande formulée en 1998 par le groupe Suisse. Motif : il ne serait qu'une copie à peine améliorée d'une même molécule tombée dans le domaine public.

Qui pouvait donc être copiée. Et, surtout, accessible à 200 dollars mensuels au lieu des 2 600 dollars, tarif habituel du Glivec.

Justifiant l'exclusivité au nom de la "recherche et du développement", Novartis a illico contesté en justice la décision de l'Office des brevets, avant de se faire débouter, une première fois en 2006, par la justice indienne.

Et a fait appel en deux temps : contre le principe (la définition même de la nouveauté) et l'application (le fait, ou non, de pouvoir copier le Glivec).

L'affaire a connu un retentissement planétaire, des ONG, comme MSF ou Oxfam, lançant une pétition signée par 450 000 personnes contre les poursuites de Novartis.

Pour les ONG et les associations de malades, l'enjeu était clair : si la justice donnait raison à Novartis, des millions de personnes ne pourraient plus accéder à des copies de pilules à bas prix.

La décision de la Haute Cour de Chennai leur donne raison.

Les juges se déclarent en effet incompétents pour décider si la loi indienne est conforme aux règles de l'OMC.

Ajoutant, au passage, que Novartis n'était pas vraiment "novice" en matière de pharmacologie pour comprendre que l'acceptation d'un brevet "devait résulter d'un renforcement de l'efficacité connue d'une substance".

Décision qui laisse entrevoir l'issue du procès en cours sur le Glivec.

Désormais, les brevets ne seront pas qu'une affaire de reformulation. Bref, pas question de faire du neuf avec de l'ancien. Surtout, note un expert de l'OMS, "cela montre que chaque pays a le droit de définir les critères de nouveauté pour attribuer un brevet".

Plus de 10 000 médicaments attendent d'être brevetés, ou pas, par l'Office indien des brevets.

Les ONG ne s'y trompent pas, qui saluent toutes "une victoire pour les patients avant celle des brevets". De son côté, Novartis, qui n'entend pas faire appel, l'assure : "Cette décision aura des conséquences négatives à long terme sur la recherche et le développement pour de meilleurs médicaments en Inde et ailleurs." Voire. Novartis se porte à merveille après avoir annoncé un bénéfice semestriel de 4,2 milliards de dollars, en hausse de 14 %.

**La firme pharmaceutique Abbott doit changer d'attitude vis à vis des personnes atteintes par le VIH/sida**

En décembre dernier, conformément à l'accord de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) sur les Aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) et à la Déclaration de Doha relative à la santé publique, la Thaïlande a émis des licences obligatoires sur plusieurs médicaments.

En échange d'une redevance au propriétaire du brevet, ce pays peut commercialiser à un moindre coût un médicament breveté, et ainsi permettre à un plus grand nombre de malades d'accéder aux traitements.

Comme le rappelle l'article 4 de la Déclaration : l'accord sur les " ADPIC devrait être mis en œuvre d'une manière qui appuie le droit des Membres de l'OMC de protéger la santé publique et, en particulier, de promouvoir l'accès de tous aux médicaments ".

Bien que la décision du gouvernement thaïlandais respecte l'accord sur les ADPIC, la firme Abbott, concernée pour un des médicaments, a décidé en réaction de ne plus enregistrer de nouveaux produits dans ce pays, dont le Kaletra en comprimé. Ce médicament est indispensable aux malades chez lesquels les autres traitements ont échoué. Sa forme en comprimé est particulièrement adaptée aux pays tropicaux, car elle n'implique pas l'utilisation d'une chaîne du froid pour la conservation du produit.

L'OMS a apporté " son soutien sans équivoque à l'utilisation par les pays en développement des flexibilités de l'accord sur les ADPIC ".

Les autorités françaises ont aussi soutenu la Thaïlande dans sa décision. Cependant, Abbott a maintenu sa position.

Face à cette situation, un groupe de malades thaïlandais a lancé un appel à la solidarité internationale auprès d'autres ONG de malades du sida pour faire pression sur la firme Abbott.

L'association Act up-Paris a organisé le 26 avril une action de protestation sous la forme d'une attaque contre le site internet de l'entreprise (netstrike), bloquant ainsi l'accès à ce dernier quelques heures. A la suite de cette " cyber-manifestation ", la firme Abbott a décidé de poursuivre cette association.

Le décalage entre la violence que constitue la privation des traitements pour une personne qui risque sa vie et celle d'une attaque contre un site internet mérite d'être soulignée.

Le Conseil national du sida ne peut dans ces conditions que :

Appeler les acteurs de la lutte contre le sida à joindre leur voix à celle des millions de malades pour soutenir l'application de flexibilité de l'accord sur les ADPIC, afin de promouvoir l'accès de tous aux médicaments.

Demander à toutes les firmes pharmaceutiques, notamment à la firme Abbott en Thaïlande, d'accepter sans condition les accords sur l'octroi de licences obligatoires, afin de faire bénéficier des médicaments dont ont besoin le plus grand nombre de malades possibles.

Demander à la firme Abbott de revenir sur sa décision disproportionnée de poursuivre une association de lutte contre le sida après une action de protestation.

Paris, le 27 juin 2007

[marc.dixneuf@sante.gouv.fr](mailto:marc.dixneuf@sante.gouv.fr) [www.cns.sante.fr](http://www.cns.sante.fr)

**ECHOS DU RESEAU**

Un médecin de Fayt-lez-Manage, le docteur Jean HENNEAUX, nous écrit pour nous rappeler sur base d'une expérience personnelle, les risques du paracétamol employé à grosses doses et dans certaines circonstances cliniques : alcoolisme aigu ou chronique, hyperthermie, jeûne, interactions avec d'autres médicaments (antiépileptiques, barbituriques,...) ou jeune âge, autant de situations cliniques où le foie peut souffrir par excès de production d'un métabolite toxique majoré par une carence en glutathion. Chez un malade fébrile et/ou douloureux plusieurs jours d'anorexie relative combinée

binée à la prise régulière et banalisée de paracétamol peut aboutir à cette situation. Certaines hépatites graves pourraient en fait être provoquées par le paracétamol utilisé à des doses dites « thérapeutiques ». Fattorusso (1) attire notre attention sur le risque d'hépatite chronique iatrogène lié à l'usage prolongé du paracétamol à doses « thérapeutiques ».

Attention donc à la banalisation du paracétamol, surtout à fortes doses et dans certaines circonstances cliniques !

1) FATTORUSSO et RITTER Vade-mecum clinique du diagnostic au traitement 18/e (7/05/06) p.1208