

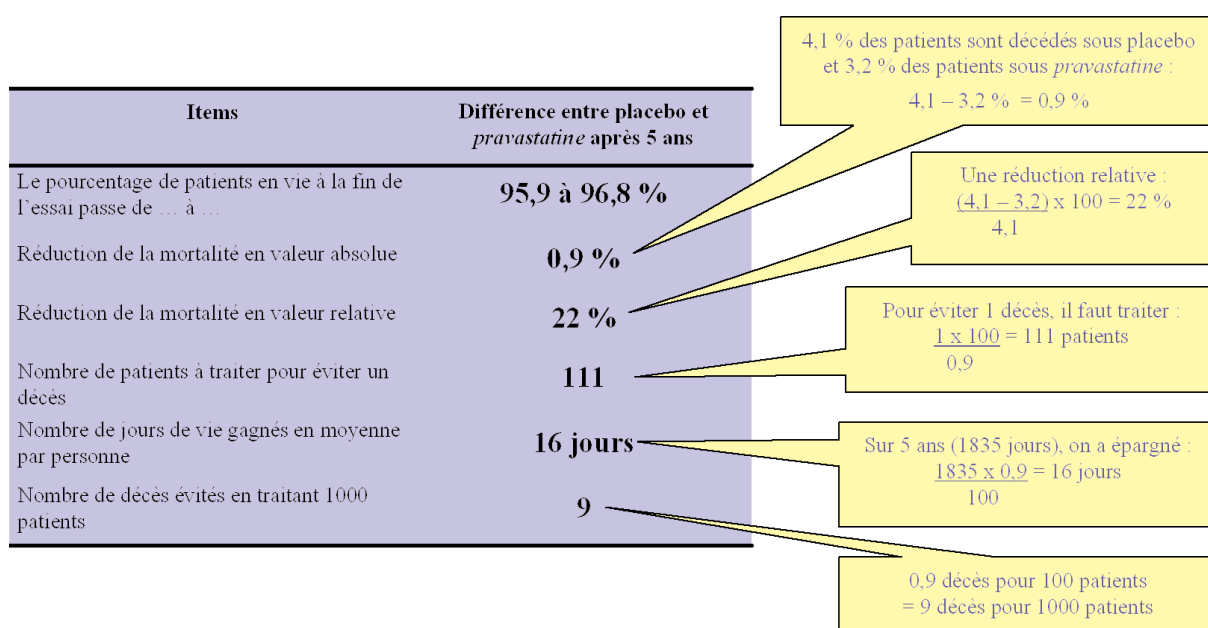
Appréciation des résultats thérapeutiques : sous l'influence de leurs modes d'expression

La façon de présenter les résultats d'un essai clinique influence l'idée que l'on se fait des bénéfices et des risques potentiels d'un traitement, et peut agir sur la disposition à le prescrire ¹.

Le choix de présenter une donnée chiffrée d'une façon ou d'une autre peut être utilisé à des fins commerciales (s'il s'agit de la promotion d'un médicament), mais aussi

pour convaincre un patient peu motivé de l'intérêt d'un traitement, ou au contraire le persuader du peu de bénéfice d'un médicament qu'il réclame.

A titre d'exemple, nous avons utilisé les résultats de l'essai WOSCOPS (pravastatine 40 mg versus placebo dans la prévention des événements cardio-vasculaires) afin de les présenter sous forme de différents chiffres ².



L'expression de la différence entre placebo et pravastatine en valeur absolue incite moins à prescrire la statine que l'expression en valeur relative qui majore la sensation de gain. Exprimer un résultat en nombre de patients à traiter pour éviter un événement semble plus objectif ³. Cependant, il peut donner l'impression

qu'une seule personne bénéficiera pleinement du traitement alors que le bénéfice se répartit sur l'ensemble de la population traitée.

Un schéma, sans aucun chiffre, peut donner une idée plus neutre de l'application des résultats à l'échelle d'une patientèle.

Différence entre placebo et *pravastatine* après 5 ans Patients décédés (☹) :

Sous placebo



Sous *pravastatine*



Les données chiffrées peuvent laisser une place importante à l'interprétation. Ces données peuvent être orientées, incohérentes voire caricaturales lorsque l'on évoque, par exemple, le nombre de jours de vie gagnés en moyenne par personne.

Devant toute présentation d'un résultat chiffré, il faut impérativement garder un esprit critique et comprendre comment il a été produit.

1^{er} prix de poster - 57^{èmes} journées de l'APHO (Association de Pharmacie Hospitalière de l'Ouest) Nantes, 7-8 octobre 2004.

François-Xavier Rose
Pharmacien

Bibliographie

1. M. Bobbi et coll. Completeness of reporting trial results : effect on physicians' willingness to prescribe. *BMJ* 1994 ; 343 : 1209-11.
2. Sheperd et coll. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1301-7.
3. L. Wen et coll. Number needed to treat : a descriptor for weighing therapeutic options. *Am J Health Syst Pharm* 2005 ; 62 : 2031-36.

Dans le cadre du plan BIOTOX de lutte contre la variole, comment doit on tenir compte de l'histoire vaccinale des personnes exposées ?

L'éradication de la variole a été prononcée en 1980 par l'OMS suite aux derniers cas recensés en 1977 en Somalie et en 1978 en Grande Bretagne. Plus de 25 ans après son éradication, l'OMS estime que sa réapparition proviendrait principalement de l'utilisation de ce virus comme arme biologique ¹. La France s'est dotée d'un plan de réponse à une réintroduction délibérée de la variole (plan Biotox). En fonction du risque de dissémination du virus (potentiel ou avéré), de la réapparition de la maladie (en France ou hors du territoire) et du nombre de personnes contaminées, il détaille les responsabilités et les rôles des autorités régionales, départementales et hospitalières, l'organisation d'une campagne de vaccination et comment limiter la dissémination de l'infection sur le territoire.

La question de la vaccination face à l'apparition de la maladie ne se pose pas en fonction de l'histoire vaccinale mais en fonction de l'exposition au virus et des risques et bénéfices de la vaccination ².

Différentes questions découlent de ces notions :

Comment estime t'on le risque de contamination ?

Le risque d'être contaminé s'évalue en fonction de la proximité d'une personne infectée.

On distingue ³ :

Les sujets contact A (risque élevé) :

1. toute personne ayant eu un contact face-à-face proche avec le malade (< 2 mètres ou dans la même pièce), entre le début de la fièvre et la chute des croûtes,
2. toute personne ayant été exposée à une source confirmée de virus,
3. toute personne ayant été au contact étroit avec des éléments de literie du malade atteint de la variole, ayant participé à l'élimination des déchets médicaux infectieux non conditionnés de façon sécurisée, ayant participé à la désinfection des locaux ayant abrité le malade, ou ayant participé à la prise en charge des corps,

4. tout personnel de laboratoire ayant été exposé à des prélèvements biologiques du malade susceptibles de contenir le virus (prélèvements oropharyngés ou cutanéomuqueux), ou bien victime d'accident d'exposition en manipulant d'autres prélèvements biologiques susceptibles de contenir du virus.

Les sujets contact B (risque faible) :

Ce sont des personnes qui ne répondent pas à la définition de la catégorie A mais qui auront été potentiellement exposées.

1. toute personne ayant partagé les mêmes transports collectifs que des sujets atteints de variole chez qui on ne peut exclure un contact proche,
2. toute personne ayant séjourné dans des pièces partageant le même système de ventilation que des pièces où sont passés des contagieux,
3. toute personne appartenant à l'entourage proche des contacts A (entourage proche : personnes vivant sous le même toit, flirts).

La décision de vacciner ou non sera prise par les autorités de santé et les équipes médicales de références en fonction du niveau d'exposition, puis de l'existence de contre-indication à la vaccination.

Les contre-indications à la vaccination ²

- | |
|---|
| <p>A/ Affections cutanées
 B/ Déficits immunitaires congénitaux ou acquis/maladies du système immunitaire
 C/ Affections malignes évolutives
 D/ Traitements susceptibles d'avoir un effet immunosuppresseur
 E/ Maladies du système nerveux central neurovégétatives, infectieuses ou tumorales évolutives
 F/ Femme enceinte
 G/ Enfants de moins de 1an
 H/ Maladie infectieuse aiguë en cours</p> |
|---|

Quelle est la durée de protection contre la variole après avoir été vacciné¹ ?

La durée de protection contre la variole après vaccination est mal connue. Les données disponibles datent de l'époque où les populations étaient exposées à la maladie naturellement. Des infections subcliniques apparaissaient chez des personnes vaccinées, restimulaient leur immunité et prolongeaient leur durée de protection contre la maladie, rendant les données difficilement exploitables. Si l'immunité semble toujours d'un bon niveau 10 ans après la vaccination, au-delà la protection des personnes exposées est incertaine. Des études montrent un certain maintien de la protection contre la variole plus de 30 ans après la vaccination, tandis que d'autres montrent l'absence d'immunité (ou une très faible immunité) 20 ans après.

Une étude menée sur des cas de varioles importés en Europe et au Canada (entre 1950 et 1971) a montré que la mortalité était de :

- 1,4 % chez les personnes vaccinées entre 10 et 20 ans avant l'exposition.
- 11 % chez ceux vaccinés plus de 20 ans avant l'exposition (4,3 % dans la tranche d'âge 10 - 49 ans).
- 52 % chez les personnes non vaccinées (49 % dans la tranche d'âge 10 - 49 ans).

En France, personne n'a été vacciné depuis 1978 ou revacciné depuis 1984. Actuellement, On estime que³ :

- Les personnes nées après 1979 (30 % de la population) ne sont pas immunisées contre la variole.
- 50 % des personnes nées entre 1972 et 1978 (10 % de la population) ont reçu la primo vaccination.
- 87 % des personnes nées avant 1971 (60 % de la population) ont au moins reçu un rappel.

En cas d'épidémie, il est très probable que les personnes vaccinées autrefois devront être revaccinées afin d'assurer leur immunité.

Quels sont les risques de se faire vacciner contre la variole³ ?

La vaccination contre la variole n'est pas anodine. Certaines complications sont très graves, laissent des séquelles et sont parfois létales. La fréquence des complications varie en fonction de la tranche d'âge, de l'histoire vaccinale et de l'état de la santé de la personne à vacciner. Le tableau 1 présente le taux de complications associées à la vaccination variolique par tranche d'âge et en fonction de l'état vaccinal observé à l'époque où la vaccination était obligatoire, auquel nous avons ajouté des données plus récentes issues de sources militaires^{3,4}. Le tableau 2 présente le taux de létalité de ces complications et le nombre de décès attendus après vaccination de la population générale.

Tableau 1 : Taux de complications associées à la vaccination variolique (primo vaccination (revaccination) en cas /million de vaccinations)

Age de vaccination	Inoculation accidentelle	Vaccinés généralisés	Eczéma vaccinal	Vaccinés progressifs	Encéphalite vaccinale [Ⓞ]
< 1 an	507,0 (-)	394,4 (-)	14,1 (-)	0 (-)	42,3 (-)
1-4 ans	577,3 (109,1)	233,4 (-)	44,2 (-)	0,4 (-)	9,5 (-)
5-19 ans	371,2 (47,7)	139,7 (9,9)	34,9 (2,0)	1,8 (0)	8,7 (0)
> 20 ans	606,1 (25,0)	212,1 (9,1)	30,3 (4,5)	6,9 (6,8)	3,5 (4,5)
Militaires (USA) [Ⓞ] 325 000 soldats	48	36	0	1	Non précisé
Israël [Ⓞ] 23 645 civils	2	8	0	0	Non précisé

(-) effectif insuffisant pour calculer des taux

Ⓞ inclut les encéphalopathies chez les nourrissons.

② 26 cas de myopéricardite et 1 infarctus ont également été rapportés. Aucun décès n'a été notifié.

③ 2 cas de myopéricardite et 5 infarctus ont également été rapportés. 2 décès ont été notifiés.

Tableau 2 : Taux de létalité des complications et nombre de décès attendus après vaccination de la population générale française.

	Taux de létalité	Nbre de décès attendus en France
Inoculation accidentelle	Bon pronostic	0
Vaccinés généralisés	Bon pronostic	0
Eczéma vaccinal	6 %	61
Encéphalite vaccinale [Ⓞ]	9 à 57 % (moyenne 30 %)	107
Vaccinés progressifs	30 à 60 % (moyenne 40 %)	149

④ 25 % des patients atteints d'encéphalite vaccinale vivront avec des séquelles neurologiques permanentes (89 personnes).

Remarque : ces données chiffrées sont des estimations qu'il faut considérer avec prudence.

En conclusion, le plan national de réponse à une menace de variole détaille les mesures à mettre en place en cas d'alerte. La vaccination contre la variole ayant été arrêtée en 1984, la stratégie retenue en matière de vaccination ne fait pas de différences entre les personnes ayant été antérieurement vaccinées et celles qui ne l'ont jamais été (le degré de protection des personnes vaccinées depuis plus de 20 ans étant très incertain)².

Bibliographie

1. World Health Organization - Media Centre-Smallpox www.who.int/mediacentre/factsheets/smallpox/en/index.html (consulté le 02/11/2005).
2. Ministère de la santé, BIOTOX, plan national de réponse à une réintroduction délibérée de la variole. Rédigé le 11 février 2003. www.sante.gouv.fr (consulté le 02/11/2005).
3. Institut de Veille Sanitaire : Utilisation du virus de la variole comme arme biologique. Estimation de l'impact épidémiologique et place de la vaccination (version du 25/10/2001). www.invs.sante.fr (consulté le 02/11/2005).
4. Sources personnelles Pr C. Michelet.

François-Xavier Rose
Pharmacien

L'industrie pharmaceutique toujours à la pointe de l'innovation

Pour développer encore et toujours le marché du médicament, et surtout les parts qu'ils peuvent en récupérer, les laboratoires pharmaceutiques font preuve de grandes capacités d'imagination. Voici un aperçu de quelques unes de leurs dernières trouvailles :

*Surveiller les forums de discussion et chatrooms sur internet*¹

En balayant en continu la toile à l'aide d'une époussette électronique qui récupère les citations de termes comme céphalées, nausées, dépression, euphorie..., associés au nom d'un médicament donné, c'est comme si l'on disposait de dragueurs de mines à retardement : en achetant ce type de services, un laboratoire peut identifier, avec 6 à 9 mois d'avance sur les premiers signaux remontant du suivi de pharmacovigilance post-marketing, les vagues à venir qui pourraient remettre en question le rapport bénéfices-risques de son dernier neuroleptique commercialisé.

Avec la possibilité donc de se préparer au problème avec un net avantage d'antériorité, voire de le désamorcer...

*Charger un générique concurrent de déclarations de pharmacovigilance abusives*²

Ainsi, par exemple, un médicament générique à visée psychiatrique a fait l'objet, à lui seul, de 29 % des déclarations de pharmacovigilance recensées en Pologne en 2004. Faute de détails suffisants, et de réponses des médecins déclarants aux demandes de précisions des autorités, le centre d'Uppsala en Suède, qui gère la base de données de pharmacovigilance de l'OMS, n'a pu faire autrement que d'enregistrer ces signalements. Il n'a pu de même que satisfaire, quelques mois plus tard, la demande du groupe pharmaceutique exploitant la spécialité princeps correspondante, visant à obtenir l'état des déclarations de pharmacovigilance relatives à la dite molécule, en distinguant nettement, bien entendu, princeps et génériques. On peut imaginer sans peine l'exploitation qu'ont pu en faire, sur le terrain, les escouades de délégués médicaux du laboratoire.

Cette méthode frauduleuse avait déjà été employée aux USA dans les années 90. On ne peut écarter l'hypothèse que des façons de faire moins grossières aient pu être concoctées, ici ou là, depuis lors...

*Concevoir des protocoles d'études cliniques d'une "petite" molécule nouvelle qui assurent la protection des parts de marchés d'une "grosse" spécialité établie, notamment contre les génériques*³.

L'hypocholestérolémiant *atorvastatine* est champion du monde du montant des ventes : 10 milliards €, et cette poule aux oeufs d'or sera génériquable en 2010. Son heureux propriétaire, le laboratoire Pfizer, possède aussi dans son portefeuille de brevets, celui du *torcetrapib*, qui possède une activité pharmacologique d'élévation du taux de bon cholestérol HDL. Les principales études cliniques de cette nouvelle molécule ont été conçues en l'associant à l'*atorvastatine* et en ne comparant cette association qu'à l'*atorvastatine* elle-même. Si, comme le prévoit le postulat d'étude, le suivi à 5 ans des 13 000 patients enrôlés dans le protocole montre un avantage de l'association sur l'incidence d'infarctus du myocarde et d'AVC, la demande d'AMM ne portera que sur la combinaison étudiée. Ni les autres statines, ni les génériques de l'*atorvastatine*, ne pourront donc obtenir de part de ce nouveau gâteau, à la différence de ce qui a pu se faire récemment avec la mise sur le marché de l'*ézétimibe* (réducteur d'absorption du cholestérol).

*Utiliser le vieux slogan "satisfait ou remboursé"*⁴

Ce système, qui remonte aux origines de la réclame, a été réemployé pour les médicaments aux USA depuis une dizaine d'années. Par exemple : remboursement des achats de *finastéride* aux patients ayant malgré tout dû recourir à la chirurgie pour leur adénome prostatique au bout d'un an de traitement ; de même pour des schizophrènes non satisfaits de leur traitement par *clozapine*, ou des sujets n'ayant pas vu baisser leur cholestérol sous *simvastatine*...

Ce type d'offre arrive en Europe par le Danemark où, depuis 2004, trois opérations de ce style ont été proposées aux patients et aux organismes d'assurance maladie : "traité ou remboursé" d'un traitement antihypertenseur (*Valsartan* de Novartis), de troubles de l'érection (*Vardenafil* de Bayer), ou alors remplacement par un autre arôme de la gamme des gommes à la *nicotine* de Novartis.

Il s'agit de techniques tablant sur l'intervention des patients et permettant donc aux laboratoires de les toucher directement (de les responsabiliser, en disent les promoteurs). Sans prendre de grands risques, étant donné les médicaments et les critères retenus, les laboratoires se placent en situation de prodiguer des conseils personnalisés aux patients qui demanderaient à être remboursés pour échec ou insatisfaction, et pour lesquels des explications particulières ont toutes les chances de pouvoir être avancées : prescription inappropriée, facteurs génétiques, interactions médicamenteuses, ou, plus probablement défaut d'observance.

La force de l'engagement publicitaire "satisfait ou remboursé", sert incomparablement plus l'image de sérieux et de garantie du laboratoire et la propension des médecins à prescrire ses produits, que le risque qu'il paraît prendre pour publicité mensongère. Le prosélyte européen de ce mode de marketing se base sur des équations pseudoscientifiques supposées démontrer son effet favorable sur le bon usage des médicaments et la maîtrise des dépenses. Il évacue le danger qui pourrait en résulter de voir des médicaments de 2^{ème} ligne soumis à de telles offres promotionnelles, devenir prescrits ou remboursés en 1^{ère} intention. Il s'agit pourtant bien là probablement du résultat attendu du recours à ce vieux cheval de Troie....

Moralité

Face à ces méthodes, contentons-nous de rappeler les médiocres résultats de la recherche pharmaceutique en termes de réelles innovations thérapeutiques :

- Sur 225 dossiers de nouveaux médicaments qu'elle a étudiés en 2004, La Revue Prescrire n'a identifié que 3 spécialités "apportant un progrès net par rapport aux thérapeutiques déjà disponibles, avec certaines limites"⁵.
- Le même type d'analyse effectué par des organismes universitaires canadiens estime que, sur 1147 brevets accordés à de nouveaux médicaments entre 1990 et 2003, seulement 68 (5,9 %) correspondaient à des innovations thérapeutiques potentielles (premiers médicaments permettant de traiter efficacement certaines maladies ou apportant un progrès substantiel par rapport aux produits déjà disponibles)⁶. Le doublement des dépenses de pharmacie par personne observé entre 1996 et 2003, provient, à 80 %, de médicaments n'ayant rien apporté de plus par rapport à des traitements qui existaient déjà avant 1990.

Michel Le Duff
Pharmacien

Bibliographie

1. M. Cross. Drug companies monitor web chat for adverse reaction reports. *BMJ* 2005 ; 330 : 1347.
2. L. Gibson. Adverse reaction reports may be vulnerable to manipulation. *BMJ* 2005 ; 330 : 1287.
3. J. Avorn. Torcetrapib and Atorvastatin - Should Marketing Drive the Research Agenda ? *N. Engl J Med* 2005 ; 352 (25) : 2573-76.
4. C. Moldrup. No cure, no pay. Not paying for a drug unless it works sounds great for patients and healthcare funders, but it could also benefit manufacturers. *BMJ* 2005 ; 330 : 1262-64.
5. La Revue Prescrire. Février 2005 ; 25 (258) : 85.
6. S. G. Morgan. et al. "Breakthrough" drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005 ; 331 : 815-16.