

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2011

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 06 juillet 2011 à Poitiers par
Monsieur Louis-Adrien DELARUE

**Les *Recommandations pour la Pratique Clinique* élaborées par
les autorités sanitaires françaises sont-elles sous influence industrielle ?
A propos de trois classes thérapeutiques.**

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Marie-Christine PERAULT-POCHAT

Membres : Madame le Professeur France ROBLLOT
Monsieur le Professeur Marc PACCALIN
Monsieur le Professeur associé José GOMES

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Louis LEVESQUE



Le Doyen,

Année universitaire 2010 - 2011

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, Bactériologie-Virologie
2. ALLAL Joseph, Thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, Neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, Néphrologie
6. BURUCOA Christophe, Bactériologie-Virologie-Hygiène
7. CARRETIER Michel, Chirurgie générale
8. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
9. CORBI Pierre, Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
10. DABAN Alain, Cancérologie Radiothérapie (**surnombre**)
11. DAGREGORIO Guy, Chirurgie plastique et Reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, Anesthésiologie Réanimation Chirurgicale
13. DEBIAIS Françoise, Rhumatologie
14. DIGHIERO Paul, Ophtalmologie
15. DORE Bertrand, Urologie
16. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
17. EUGENE Michel, Physiologie
18. FAUCHERE Jean-Louis, Bactériologie- Virologie (**surnombre**)
19. FAURE Jean-Pierre, Anatomie
20. FRITEL Xavier, Gynécologie-obstétrique
21. FROMONT-HANKARD Gaëlle, Anatomie et cytologie pathologiques
22. GAYET Louis-Etienne, Chirurgie orthopédique et traumatologique
23. GIL Roger, Neurologie (**surnombre**)
24. GILBERT Brigitte, Génétique
25. GOMBERT Jean-Marc, Immunologie
26. GOUJON Jean-Michel, Anatomie et Cytologie Pathologiques
27. GUILHOT-GAUDEFFROY François, Hématologie et Transfusion
28. GUILLET Gérard, Dermatologie
29. HADJADJ Samy, Endocrinologie et Maladies métaboliques
30. HANKARD Régis, Pédiatrie
31. HAUET Thierry, Biochimie
32. HERPIN Daniel, Cardiologie et Maladies vasculaires
33. HOUETO Jean-Luc, Neurologie
34. INGRAND Pierre, Biostatistiques, Informatique médicale
35. IRANI Jacques, Urologie
36. KEMOUN Gilles, Médecine physique et Réadaptation (**détachement**)
37. KITZIS Alain, Biologie cellulaire
38. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
39. KRAIMPS Jean-Louis, Chirurgie générale
40. LEVARD Guillaume, Chirurgie infantile
41. LEVILLAIN Pierre, Anatomie et Cytologie pathologiques
42. MAGNIN Guillaume, Gynécologie-obstétrique
43. MARCELLI Daniel, Pédiopsychiatrie (**surnombre**)
44. MARECHAUD Richard, Médecine interne
45. MAUCO Gérard, Biochimie et Biologie moléculaire
46. MENU Paul, Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
47. MEURICE Jean-Claude, Pneumologie
48. MIMOZ Olivier, Anesthésiologie, Réanimation chirurgicale
49. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, Hépatogastro-Entérologie
50. NEAU Jean-Philippe, Neurologie
51. ORIOT Denis, Pédiatrie
52. PACCALIN Marc, Gériatrie
53. PAQUEREAU Joël, Physiologie
54. PERAULT Marie-Christine, Pharmacologie clinique
55. PERDRISOT Rémy, Biophysique et Traitement de l'Image
56. PIERRE Fabrice, Gynécologie et obstétrique
57. POURRAT Olivier, Médecine interne
58. PRIES Pierre, Chirurgie orthopédique et traumatologique
59. RICCO Jean-Baptiste, Chirurgie vasculaire
60. RICHER Jean-Pierre, Anatomie
61. ROBERT René, Réanimation médicale
62. ROBLLOT France, Maladies infectieuses, Maladies tropicales
63. ROBLLOT Pascal, Médecine interne
64. RODIER Marie-Hélène, Parasitologie et Mycologie
65. SENON Jean-Louis, Psychiatrie d'adultes
66. SILVAIN Christine, Hépatogastro- Entérologie
67. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, Rhumatologie
68. TASU Jean-Pierre, Radiologie et Imagerie médicale
69. TOUCHARD Guy, Néphrologie
70. TOURANI Jean-Marc, Cancérologie Radiothérapie, option Cancérologie (type clinique)
71. TURHAN Ali, Hématologie-transfusion
72. VANDERMARCO Guy, Radiologie et Imagerie Médicale
73. WAGER Michel, Neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens hospitaliers

1. ARIES Jacques, Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
2. BEBY-DEFAUX Agnès, Bactériologie-Virologie-Hygiène
3. BEN-BRIK Eric, Médecine du travail
4. BOINOT Catherine, Hématologie et Transfusion
5. BOUNAUD Jean-Yves, Biophysique et Traitement de l'Image
6. BOURMEYSTER Nicolas, Biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, Bactériologie-Virologie- Hygiène
8. CATEAU Estelle, Parasitologie et Mycologie
9. CAVELLIER Jean-François, Biophysique et Traitement de l'Image
10. CREMNITER Julie, Bactériologie, Virologie
11. DAHYOT-FIZELIER Claire, Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
12. DIAZ Véronique, Physiologie
13. FAVREAU Frédéric, Biochimie et Biologie moléculaire
14. GRIGNON Bernadette, Bactériologie-Virologie-Hygiène
15. GUILLARD Olivier, Biochimie et Biologie moléculaire
16. HURET Jean-Loup, Génétique
17. JAAFARI Nematollah, Psychiatrie d'adultes
18. KARAYAN-TAPON Lucie, Cancérologie
19. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
20. LECRON Jean-Claude, Biochimie et Biologie moléculaire
21. MIGEOT Virginie, Santé publique
22. ROUMY Jérôme, Biophysique, Médecine nucléaire
23. ROY Lydia, Hématologie
24. SAPANET Michel, Médecine légale
25. TALLINEAU Claude, Biochimie et Biologie moléculaire

Professeur associé

SCEPI Michel, médecine d'urgence

Professeurs associés de Médecine générale

GAVID Bernard
GOMES DA CUNHA José

Maîtres de Conférences associés de Médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
VALETTE Thierry

Professeur certifié d'Anglais

DEBAIL Didier

Professeur émérite

1. BARBIER Jacques,
2. BECQ-GIRAUDON Bertrand, Maladies infectieuses, maladies tropicales
3. BONTOUX Daniel, Rhumatologie
4. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie
5. KAMINA Pierre, Anatomie
6. LAPIERRE Françoise, Neurochirurgie
7. TANZER Joseph, Hématologie et transfusion

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, Rhumatologie
2. BABIN Michèle, Anatomie et Cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, Anatomie et Cytologie pathologiques
4. BARRIERE Michel, Biochimie et biologie moléculaire
5. BEGON François, Biophysique, Médecine nucléaire
6. BURIN Pierre, Histologie
7. CASTETS Monique, Bactériologie-Virologie – Hygiène
8. CHANSIGAUD Jean-Pierre, Biologie du développement et de la reproduction
9. CLARAC Jean-Pierre, Chirurgie orthopédique
10. DESMAREST Marie-Cécile, Hématologie
11. DEMANGE Jean, Cardiologie et Maladies vasculaires
12. GOMBERT Jacques, Biochimie
13. JACQUEMIN Jean-Louis, Parasitologie et Mycologie médicale
14. LARSEN Christian-Jacques, Biochimie et biologie moléculaire
15. MAIN de BOISSIERE Alain, Pédiatrie
16. MARILLAUD Albert, Physiologie
17. MORIN Michel, Radiologie, Imagerie médicale
18. PATTE Dominique, Médecine interne
19. PATTE Françoise, Pneumologie
20. POINTREAU Philippe, Biochimie
21. REISS Daniel, Biochimie
22. RIDEAU Yves, Anatomie
23. SULTAN Yvette, Hématologie et transfusion

A mes Anges de la rue, Céleste et Colombe.

Que l'esprit critique et l'indignation soient avec vous.

REMERCIEMENTS

Merci à mes parents, Hélène et Stéphane, qui ont su éveiller en moi la flamme critique nécessaire à l'insoumission et à l'insurrection de *ma* conscience. Merci également d'avoir cru en mon destin de médecin généraliste... dès la première heure.

Merci à mes traducteurs anglophones : Vincent Terrisse, médecin généraliste et poète tourmenté, et Mathieu Gratereau, vadrouilleur polyglotte et beau-frère de surcroît.

Merci à Michaël Rousset Forest, ami et spécialiste en soutien et encouragements.

Merci ma Steph' pour ton aide précieuse, ta patience et ton indéfectible amour.

Monsieur le Docteur Jean-Louis Levesque, merci pour tout. Merci de m'avoir permis de soutenir un tel sujet de thèse. C'est le plus beau cadeau de fin d'études que tu pouvais m'offrir. Je tiens également à te remercier pour le grand combat que tu mènes avec d'autres enseignants, celui de la défense d'une médecine générale de proximité, humaine et solidaire.

Je veux également exprimer ma gratitude à l'égard de deux médecins généralistes, pour leurs conseils avisés et leur aide éclairée. Merci donc au Docteur Philippe Foucras, fondateur et président du Formindep (collectif pour une formation et une information médicales indépendantes), et au Docteur Dominique Dupagne, administrateur du site internet Atoute.org (site spécialisé dans les forums médicaux et l'éthique médicale) et membre du Formindep.

Merci aux membres de la liste internet des lecteurs de la revue *Prescrire* (*LecteurPrescrire@yahoogroupes.fr*) pour leurs avis passionnés ou passionnants.

Et puis merci aux lanceurs d'alerte. Le monde n'est pas une marchandise.

A Madame le Professeur Marie-Christine Perault-Pochat :

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Professeur France Roblot :

Merci d'avoir eu la gentillesse d'accepter de juger ce travail sans me connaître et de m'accorder de votre temps.

A Monsieur le Professeur Marc Paccalin :

Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse et de m'accorder de votre temps. Ancien interne de votre service, je vous remercie de l'écoute et de la disponibilité dont vous avez fait preuve à mon endroit et à celui des autres étudiants.

A Monsieur le Professeur associé José Gomes :

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie de représenter ici l'enseignement universitaire de la médecine générale.

AVANT-PROPOS

Mon travail de thèse clôture en 2011 neuf années d'études de médecine, dont huit passées à l'hôpital. Pendant ces longues années, je n'ai eu que peu l'occasion d'observer mes pairs émettre une réflexion critique à l'égard des industriels du médicament. En 2004, le scandale du Vioxx[®] n'a rien changé à cet état de fait.

En revanche, j'ai eu deux chances dans ma vie estudiantine. La première est d'avoir été en contact avec un beau-père, médecin généraliste, qui m'a éveillé aux nombreuses techniques manipulatoires de l'information scientifique, qui m'a appris le doute, la remise en cause, la capacité critique. La deuxième est d'avoir rencontré, en 2006, le Dr Jean-Louis Levesque qui était alors mon maître de stage en médecine générale ambulatoire, et qui a su développer mes réflexions et renforcer l'idée que toute vérité est bonne à dire. Fin observateur, il m'a alors audacieusement proposé ce sujet de thèse. L'audace était réelle parce que le sujet était sensible. Il l'est toujours d'ailleurs. Les laboratoires pharmaceutiques n'apprécient guère que leur image soit écornée sur la place publique, et les médecins aiment peu qu'on suspecte certains d'entre eux d'être influençables ou influencés.

Ce travail de thèse, proposé en ce milieu d'année 2011, est le fruit de quatre années de lecture et de réflexion. Les dernières tempêtes médiatiques qui se sont abattues sur le paysage sanitaire français (Grippe A/H1N1 et Mediator[®]) montrent que le sujet auquel je me suis intéressé, relativement confidentiel il y a quelques années, est maintenant d'une actualité frappante. Les derniers mois ont d'ailleurs été prolixes en informations nouvelles, et les mois qui suivront devraient l'être tout autant.

Par ailleurs, je veux profiter de cet avant-propos pour dire avec force qu'aucun jugement de valeur ne sera porté sur les personnes nommées dans cette thèse, et qu'il n'est pas dans mon intention de fustiger personnellement qui que ce soit. Répondre à la question posée dans cette thèse nécessite néanmoins de déterminer les rôles de chacune des personnes en charge d'émettre des *Recommandations pour la Pratique Clinique*.

« J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. »

« Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. »

Extraits du serment d'Hippocrate réactualisé.
Bulletin de l'Ordre des Médecins n°4, avril 1996.

SOMMAIRE

DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS.....	12
INTRODUCTION.....	14
PARTIE I : Quatre Recommandations pour la Pratique Clinique à l'épreuve des données de la science	17
I. Les Recommandations pour la Pratique Clinique.....	19
1. Ses intentions et ses prérogatives.....	19
2. Critères de fiabilité d'un guide de pratique clinique	21
3. Présentation des quatre guides de pratique clinique.....	22
II. Médicaments anti-Alzheimer et guide « Maladie d'Alzheimer »	24
1. Etat des lieux.....	24
1.1. Epidémiologie et enjeux	24
1.2. Les traitements médicamenteux	25
2. Recommandations de la HAS	27
2.1. Dans la synthèse.....	27
2.2. Dans la recommandation proprement dite	28
2.3. Et dans l'argumentaire.....	28
2.4. Au total, de nombreux écueils	35
3. Les données acquises de la science.....	36
3.1. Préambule.....	36
3.2. Echelles psychométriques dans les essais cliniques	37
3.3. Efficacité des anticholinestérasiques: données de la science.....	41
3.4. Efficacité de la Mémantine: données de la science.....	51
3.5. Les publications concernant la tolérance des anti-Alzheimer.....	53
3.6. Anti-Alzheimer : une balance bénéfices-risques défavorable.....	56
3.7. Le coût de ces traitements	56
4. Des recommandations litigieuses.....	58
III. Glitazones et guide « Diabète de type 2 ».....	60
1. Introduction	60
2. Recommandations de la HAS et de l'Afssaps	62
2.1. Les objectifs du traitement selon la HAS et l'Afssaps	63
2.2. Les traitements antidiabétiques.....	64
2.3. Quid des glitazones (thiazolidinediones) ?.....	65
3. Les données acquises de la science.....	73
3.1. Année 2002 : l'évaluation des bulletins indépendants	73
3.2. Année 2005 : l'étude PROactive	74
3.3. Avec le temps.....	76
3.4. Le coût des glitazones pour l'Assurance Maladie	80
4. Des recommandations clémentes à l'égard des glitazones.....	81

IV. Coxibs et guides « Polyarthrite rhumatoïde » et « Spondylarthrites ».....	83
1. Contexte historique	83
2. Pharmacologie, commercialisation et indications	85
2.1. Pharmacologie	85
2.2. Commercialisation et indications des Coxibs en France	87
3. Recommandations de la HAS	87
3.1. Le guideline « Polyarthrite rhumatoïde »	88
3.2. Le guideline « Spondylarthrites »	102
4. Place des coxibs dans l'arsenal thérapeutique ?	103
V. Quatre recommandations non conformes aux données de la science ..	104

PARTIE II : Les recommandations sanitaires publiques sont-elles sous dépendance industrielle ?	105
---	------------

I. La stratégie globale d'influence de l'industrie pharmaceutique	106
1. Le lobby pharmaceutique	106
2. Leaders d'opinion, une des clés du lobbying pharmaceutique	112
2.1. Qu'est ce qu'un leader d'opinion ?	112
2.2. Les leaders d'opinion en France, l'exemple de l'AFEM.....	115
3. Les recommandations peuvent-elles être épargnées ?	118
II. Les conflits d'intérêts	120
1. Définitions	120
2. Conflit d'intérêts, prise illégale d'intérêts et corruption	122
2.1. Des conflits d'intérêts à la corruption	122
2.2. Le délit de corruption passive et de trafic d'influence	123
2.3. Le délit de prise illégale d'intérêts	124
2.4. La conception française des conflits d'intérêts	124
3. L'absence de prévention des conflits d'intérêts.....	126
4. Stratégie de prévention des conflits d'intérêts en médecine	128
4.1. L'influence des liens avec les firmes est sous-estimée	128
4.2. Déclarations publiques d'intérêts : devoir de transparence.....	129
4.3. Le devoir d'indépendance de la Haute Autorité de Santé	131
III. Les guides de pratique obéissent-ils aux obligations de la HAS ?.....	133
1. Les groupes d'experts qui élaborent les guides de pratique clinique	133
1.1. Présentation liminaire.....	133
1.2. Le comité d'organisation	134
1.3. Le groupe de travail	135
1.4. Le groupe de lecture	136
1.5. En résumé.....	137
2. Méthodologie de l'enquête	138
3. Le guide « Maladie d'Alzheimer » de mars 2008.....	140
3.1. Comité d'organisation :	140
3.2. Groupe de travail :.....	140
4. Le guide « Diabète de type 2 » de novembre 2006.....	142
5. Le guide « Polyarthrite rhumatoïde » de septembre 2007.....	143
5.1. Comité d'organisation	143
5.2. Groupe de travail :.....	144

6.	Le guide « Spondylarthrites » de décembre 2008.....	150
6.1.	Comité d'organisation :	150
6.2.	Groupe de travail sur la prise en charge thérapeutique	151
7.	Elaboration des guides : transparence et indépendance en trompe-l'œil ?.	156
IV.	Les recommandations sont-elles biaisées par influence industrielle ?..	158
1.	Ce que nous apprend la littérature internationale.....	158
1.1.	Les études financées par les firmes pharmaceutiques	158
1.2.	Les revues médicales financées par l'industrie pharmaceutique.....	161
1.3.	Les prescripteurs qui entretiennent des liens avec l'industrie	165
1.4.	Les guides de pratique clinique dans le monde	172
1.5.	Les guides cliniques de la HAS, cibles des firmes	175
2.	Quatre guides de la HAS à l'épreuve d'une thèse de médecine	176
2.1.	Parallèles	176
2.2.	Croisement des données	178
	 CONCLUSION	 179
	 BIBLIOGRAPHIE	 182
	 LISTE DES ABREVIATIONS	 195
	 ANNEXES.....	 198
	 RESUME	 211
	 SERMENT D'HIPPOCRATE	 213
	 POSTFACE.....	 215

DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

Je soussigné, Louis-Adrien Delarue, doctorant en médecine générale et auteur de cette thèse, déclare n'avoir aucun lien d'intérêt de quelque nature que ce soit, direct ou indirect, à titre personnel ou via les membres de ma famille, avec des entreprises fabriquant ou commercialisant des produits de santé.¹

¹ **L'article L 4113-13 du code de la santé publique** fait obligation aux membres des professions médicales qui s'expriment sur les produits de santé de faire une déclaration de leurs liens avec les entreprises, établissements et organismes qui les produisent ou les exploitent ou les conseillent.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

En France, les scandales médicamenteux se sont accumulés ces dernières années, entamant durement la crédibilité des agences sanitaires, soupçonnées de complaisance à l'égard de ce qu'on appelle le « Big Pharma », un des lobbies industriels les plus puissants du monde.

Malgré les alertes successives, le scandale Mediator^o n'a éclaté qu'en fin d'année 2010. Les suspicions de collusions entretenues par le laboratoire Servier avec des personnalités politiques ou des experts médicaux travaillant pour des agences publiques, ont une nouvelle fois provoqué l'ébullition de la communauté scientifique, et ému patients, citoyens et corps politique français. Les premiers rapports officiels constatent alors la faillite de l'expertise en charge de l'évaluation, de la mise sur le marché et de la surveillance du médicament. Et l'influence industrielle a joué un rôle prépondérant dans cet échec (1, 2).

Le Président de la République française, Monsieur Nicolas Sarkozy, réclame alors « *une démarche de refondation en profondeur de notre politique du médicament* » et souhaite la « *garantie absolue de l'indépendance, de la transparence et de l'impartialité dans les prises de décision* » (3).

Mais si le circuit du médicament est gravement mis en cause, et avec lui le fonctionnement des agences sanitaires, les comités ou commissions d'experts mandatés par ces mêmes agences pour élaborer et diffuser des recommandations professionnelles, semblent épargnés par ces rapports.

Les recommandations à l'intention des professionnels de santé émises par les autorités sanitaires, plus particulièrement les *Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC)*, jouissent d'une aura de scientificité presque exemplaire au sein de la littérature médicale, en ce sens qu'elles se prévalent de la médecine basée sur les niveaux de preuve (4). Et, comme le rappelle le Formindep, collectif pour une formation médicale indépendante constitué en 2004, « *ces recommandations, si elles n'ont certes pas force de loi, ont la prétention de dire la réalité scientifique médicale du moment aux autorités de santé, aux professionnels de santé, à la sécurité sociale, à la société dans son ensemble* » (5).

Des voix discordantes comme le collectif Formindep ou la revue Prescrire, bien qu'encore très minoritaires dans le monde médical, condamnent fermement quelques-unes de ces recommandations, affirmant qu'elles ne sont pas conformes aux données de la science et ne respectent pas leur objectif d'indépendance à l'égard des industriels du médicament. A l'aune des scandales éblouissants régulièrement les agences sanitaires, les questions concernant la licéité scientifique de ces recommandations et l'indépendance de l'expertise en charge de leur élaboration, méritent plus d'attention que celle qu'on leur prête actuellement dans la communauté médicale et politique.

La première partie de cette thèse sera consacrée à une analyse détaillée de quatre *Recommandations pour la Pratique Clinique* émises par la Haute Autorité de Santé (HAS), sous l'angle de trois classes thérapeutiques, pour déterminer si oui ou non, elles sont en conformité avec les connaissances de la science médicale :

1. *Prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (Mars 2008)* et les anti-Alzheimer,
2. *Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Novembre 2006)* et les glitazones²,
3. *Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge en phase d'état (Septembre 2007)* et les coxibs,
4. *Diagnostic, prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites (Décembre 2008)* et les coxibs.

La deuxième partie de ce travail questionnera l'indépendance de l'expertise en charge de produire ces recommandations, au sein des autorités sanitaires publiques. Une fois ces données juxtaposées, la question reprise dans le titre de cette thèse sera abordée : les recommandations professionnelles peuvent-elles être, ou sont-elles déformées par des influences industrielles ? Autrement dit, des activités de lobbying pharmaceutique et des conflits d'intérêts pèsent-ils dans la balance lorsque des experts français émettent des recommandations pour la pratique clinique ?

La modeste contribution de ce travail de thèse s'ajoutera aux travaux internationaux existants, dans le but de répondre à ces interrogations.

² Cette recommandation a été réalisée par la HAS conjointement à l'Agence Française de Sécurité des Produits de Santé (Afssaps).

PARTIE I

PARTIE I: QUATRE RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE A L'EPREUVE DES DONNEES DE LA SCIENCE

En France, il existe différents types de recommandations professionnelles émises par les autorités sanitaires, plus ou moins formalisés selon la méthodologie employée : *Recommandations pour la Pratique Clinique*, conférences de consensus, fiches de bon usage du médicament, guides des Affections de Longue Durée (alias guides ALD), guides d'évaluation, référentiels d'évaluation, documents d'information, fiches méthodologiques, etc.

Mais celles qui représentent le « gold standard », car internationalement reconnues pour leur méthodologie et leur qualité scientifique, sont les *Recommandations pour la Pratique Clinique* (RPC). L'élaboration des RPC françaises a été confiée par le législateur en 2004 à la Haute Autorité de Santé (HAS), organisme sanitaire dont les statuts juridiques instituent l'indépendance à l'égard de l'industrie pharmaceutique (6). L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a fait le choix de produire également ce type de recommandations, mais ce n'est pas son ordre de mission première, expliquant probablement une méthodologie moins aboutie et des règles d'élaboration moins précises (7).

Par conséquent, ce sont donc principalement les *Recommandations pour la Pratique Clinique*, en provenance de la HAS, qui feront l'objet d'une étude approfondie dans ce travail de thèse.

I. LES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

1. Ses intentions et ses prérogatives

Selon ses propres termes, la Haute Autorité de Santé a la mission d'émettre des « Recommandations de Bonnes Pratiques », par le truchement de deux méthodes bien distinctes : la méthode dite de « *Recommandations pour la Pratique Clinique* », la plus fréquemment employée, et la méthode dite de « Recommandations par Consensus Formalisé » (8). Cependant, ces appellations sont spécifiques à la HAS.

Dans les pays anglo-saxons, on distingue deux procédures de recommandations médicales standardisées

- Les « Clinical practice guidelines » que l'on peut traduire littéralement par « guides de pratique clinique ». En France, on traduit souvent par « *Recommandations pour la Pratique Clinique* ». Ces guides sont élaborés à l'aide d'une méthodologie standardisée et d'une évaluation des niveaux de preuve pour aboutir à des recommandations (9). Sur le plan international, l'évaluation de la qualité des recommandations professionnelles repose sur un outil standardisé de plusieurs critères, appelé grille AGREE³ (10).
- les « Consensus conferences ». Les « conférences de consensus » sont des réunions de réflexion collective qui aident à éclairer les sujets controversés, lorsqu'il n'existe aucun travail scientifique indiscutable permettant de trancher une question polémique⁴ (11).

³ AGREE : Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation.

⁴ Un plaidoyer intitulé « Rendez-nous nos conférences de consensus » du Dr Dominique Dupagne, médecin généraliste, est disponible sur le forum qu'il a créé : *atoute.org*. Il y explique avec clarté le principe des conférences de consensus, leurs intérêts et les différences qui les distinguent des *Recommandations pour la Pratique Clinique*.

Dans le cadre de cette thèse, afin de désigner les « **Recommandations pour la Pratique Clinique (ou RPC)** », nous emploierons également les termes « **guides de pratique clinique** » ou encore « **guidelines** ». Nous éviterons le terme de « Recommandations de Bonnes Pratiques », propre à la HAS, pour éviter toute confusion sur la méthodologie employée (*Recommandations pour la Pratique Clinique* ou conférences de consensus ?)

Selon le livre de Trisha Greenhalgh « Savoir lire un article pour décider »⁵, véritable ouvrage pédagogique vulgarisant et détaillant le concept de médecine fondée sur les niveaux de preuve, les *Recommandations pour la Pratique Clinique* sont des affirmations développées de façon systématique pour aider les praticiens à choisir les soins appropriés dans des circonstances cliniques précises (12). Ce sont donc des synthèses méthodiques de connaissances médicales, dont les objectifs sont multiples :

- Rendre explicites et accessibles des références médicales fondées sur des niveaux de preuve.
- Informer les patients et les praticiens des meilleures pratiques actuelles.
- Rendre plus facile et plus objective la prise de décision au cabinet médical et au lit du malade.
- Fournir un référentiel pour évaluer la performance des praticiens.
- Préciser le partage des responsabilités (entre généralistes et spécialistes, entre médecins et autres personnels soignants, etc.)
- Améliorer le rapport coût/efficacité des services de santé.

En France :

- Elles servent de références pour l'enseignement des étudiants et la formation médicale continue.
- Elles sont utilisées par l'Assurance Maladie pour la gestion des relations avec les professionnels de santé (Contrats d'amélioration des pratiques individuelles, alias CAPI, Convention médicale, etc.)

⁵ Le titre original est "*How to read a paper. The basics of evidence-based medicine*". L'édition française "*Savoir lire un article médical pour décider : la médecine fondée sur les niveaux de preuve (evidence-based medicine) au quotidien*" n'est actuellement plus disponible. J'ai eu cependant l'opportunité de m'en procurer un exemplaire.

- Elles servent de base à l'Assurance Maladie pour déterminer les conditions de prise en charge et de remboursement des assurés sociaux souffrant de maladies chroniques (13).

.... Le médecin traitant, qu'il exerce en ville ou en établissement de santé, et le médecin conseil établissent conjointement un protocole de soins qui mentionne les obligations prévues ci-dessus. Ce protocole périodiquement révisable, notamment en fonction de l'état de santé du patient et des avancées thérapeutiques, définit en outre, **compte tenu des recommandations établies par la Haute Autorité mentionnée à l'article L. 161-37, les actes et prestations nécessités par le traitement de l'affection et pour lesquels la participation de l'assuré peut être limitée ou supprimée, en application des 3° et 4° de l'article L. 322-3. La durée du protocole est fixée compte tenu des recommandations de la Haute Autorité mentionnée à l'article L. 161-37.** Ce protocole est signé par le patient ou son représentant légal. ...

- Elles sont susceptibles de constituer des références « médico-légales » opposables, comme le démontrent certaines décisions judiciaires (14).

Ces recommandations ont pour intérêt d'éviter au praticien de naviguer à vue parmi les centaines de milliers d'articles médicaux existants et de pertinence inégale. Elles ont pour but final d'harmoniser les pratiques médicales en se fondant sur les meilleures données de la science du moment, et in fine, d'améliorer l'état de santé des patients.

Soulignons qu'une dérive possible est l'application de ces recommandations « les yeux fermés » ou de les rendre compulsivement « opposables ». Trisha Greenhalgh rapporte les propos du Professeur J. Grimley Evans qui s'intéressait à ces questions en 1995 : « *on peut craindre qu'en l'absence de données clairement applicables à une situation clinique précise, des recommandations contraignent un praticien à se fonder sur des données de pertinence douteuse, éventuellement issues d'études réalisées sur d'autres types de patients, dans un autre pays, à une époque différente, et avec un traitement comparable mais non identique. Il s'agit alors de médecine flouée par les preuves [...]* » (12).

2. Critères de fiabilité d'un guide de pratique clinique

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) en 1999 (dont les missions ont été reprises par la HAS en 2004) nous rappelle que la force et la fiabilité des conclusions et des recommandations seront d'autant plus importantes qu'elles :

- seront fondées sur des informations valides et complètes (importance de la recherche et de l'analyse de la littérature) ;
- se référeront à un niveau de preuve défini et explicite ;
- distingueront preuve et présomption ;
- seront claires, précises, spécifiques et pratiques ;
- se seront vues appliquer une démarche déontologique irréprochable, présupposant une gestion rigoureuse des conflits d'intérêts (9).

3. Présentation des quatre guides de pratique clinique

Essayons à présent d'évaluer la validité et la crédibilité de quatre *Recommandations pour la Pratique Clinique* émises par la HAS (et l'Afssaps), sous le prisme de trois grandes classes de médicaments :

Guides de pratique clinique	Médicaments
Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (<i>HAS, mars 2008</i>) (15).	Anti-Alzheimer
Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (<i>HAS et Afssaps, novembre 2006</i>) (16).	Glitazones
Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge en phase d'état (<i>HAS, septembre 2007</i>) (17).	Coxibs
Diagnostic, prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites (<i>HAS, décembre 2008</i>) (18).	Coxibs

Dans un but didactique, et par commodité, nous nommerons chacun de ces guides de pratique clinique par le nom de la maladie principale dont ils traitent : par exemple, le guide de pratique « Prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées » sera surnommé le guide « Maladie d'Alzheimer. »

Le choix de ces recommandations a prévalu pour plusieurs raisons :

- Elles concernent des pathologies lourdes, chroniques, inscrites sur la liste des trente affections de longue durée (ALD 30) permettant une prise en charge à 100% par la Sécurité Sociale.
- Les recommandations choisies sont relativement récentes (5 ans maximum) et ont toutes été réalisées dans le contexte post-traumatique du retrait mondial du Vioxx[®] (rofécoxib) en 2004, désastre sanitaire majeur avec des dizaines de milliers de décès imputables au médicament (19).
- Les médicaments s'inscrivant dans le champ de ces recommandations sont des thérapeutiques souvent récentes et chères, présentées par l'industrie pharmaceutique comme des « innovations ».
- Ces médicaments sont l'objet de polémiques passées et/ou présentes.

Chacun de ces guides de pratique clinique est composé de trois documents, tous mis en ligne sur le site internet de la HAS : la synthèse, la recommandation proprement dite, et l'argumentaire.

- La synthèse et la recommandation proprement dite sont destinées à être lues par le plus grand nombre de praticiens. La recommandation proprement dite doit développer la synthèse de manière concise et roborative, de telle sorte qu'elle puisse exposer des informations argumentées mais qui restent utilisables en pratique courante, afin d'orienter les thérapeutes dans leurs attitudes ou décisions, qu'elles soient préventives, diagnostiques ou thérapeutiques. Les extraits de la recommandation proprement dite sont souvent repris dans les journaux médicaux, par les associations de patients, ou par les sociétés scientifiques concernées.
- L'argumentaire, de lecture plus longue et plus ardue, est un texte détaillé, longuement argumenté et qui permet de s'y référer pour approfondir le sujet sur un point donné (lors d'un séminaire professionnel, d'une synthèse méthodique, etc.)

II. MEDICAMENTS ANTI-ALZHEIMER ET GUIDE « MALADIE D'ALZHEIMER »

1. Etat des lieux

1.1. Epidémiologie et enjeux

En France, la maladie d'Alzheimer représente la démence la plus fréquente : elle toucherait 800 000 à 850 000 personnes, dont la moitié ne serait pas diagnostiquée ou déclarée. C'est une pathologie qui touche essentiellement les sujets âgés de plus de 60 ans. Entre 300 000 et 400 000 personnes de plus de 60 ans sont déclarées en Affection de Longue Durée (ALD) et/ou traitées. L'incidence de la maladie serait de 225 000 nouveaux cas par an. En 2050, entre 1.5 million et 2 millions de personnes seraient touchées. Ces estimations françaises montrent l'ampleur de cette pathologie dans le contexte du vieillissement de la population (20, 21).

La durée de survie moyenne est estimée entre cinq et huit ans à partir de l'établissement du diagnostic (22, 23).

Comme toute démence, elle entraîne perte d'autonomie et dépendance, avec pour conséquence obligatoire de mobiliser les proches (les aidants naturels), les compétences des professionnels de santé, les établissements d'hébergement, les structures de soins. Entre 60 et 80% des patients vivent à domicile, et 70% des conjoints passent plus de 6 heures par jour à prendre en charge le malade. L'impact sur les proches est d'ordre psychologique (troubles du sommeil, dépressions), physique (surmortalité chez les aidants) et financier (24).

En 2007, le Président de la République française, M. Nicolas Sarkozy, décrète pour ce problème de santé publique un nouveau « Plan Alzheimer » dans le but d'optimiser la recherche, améliorer le diagnostic, la qualité de la prise en charge des malades et l'aide aux proches (21). Ce plan est financé par l'Etat et l'Assurance Maladie, à hauteur de 1.6 milliard d'euros pour la période 2008-2012 (dont 1.2 milliard consacré au volet médico-social).

In fine, la maladie d'Alzheimer nécessite de déployer des moyens humains, matériels et donc financiers majeurs. Ces considérations, combinées à une médiatisation à grande échelle, expliquent probablement que cette maladie est au cœur des inquiétudes des patients ; en témoignent des plaintes de mémoire de plus en plus fréquentes (25). L'espoir de modifier l'évolution de la maladie par des médicaments est alors bien légitime.

En France, parmi les moyens médicaux mis en jeu, des traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer, alias médicaments anti-Alzheimer, ont été successivement commercialisés depuis 1995.

1.2. Les traitements médicamenteux

Ils sont actuellement représentés par quatre molécules, toutes remboursables par l'Assurance Maladie dans leurs indications respectives :

- **trois anticholinestérasiques :**
 - Donépézil (Aricept[®], de la firme Eisai)
 - Galantamine (Reminyl[®], de la firme Janssen-Cilag)
 - Rivastigmine (Exelon[®], de la firme Novartis)
- **un inhibiteur de la neuraminidase :**
 - la Mémantine (Ebixa[®], de la firme Lundbeck)

Voilà comment l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) présentait ces médicaments dans un rapport publié en 2005 : « *Si la maladie d'Alzheimer demeure une maladie que l'on ne guérit pas, il est cependant possible de la soigner ou tout du moins de freiner son évolution. Contrairement au sentiment de fatalité qui prévaut souvent à l'annonce du diagnostic, surtout lorsque le sujet est âgé, il existe en effet des traitements médicamenteux, principalement les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAC) et la mémantine, dont l'action sur les troubles cognitifs et l'évolution générale du patient a été démontrée* » (24).

Selon le Dr Catherine Lassale, directrice des affaires scientifiques du Leem (Les Entreprises du Médicament)⁶, dans une vidéo mise en ligne sur le site internet officiel du « Plan Alzheimer » 2008-2012, les traitements actuels sont des

⁶ Le Leem (Les Entreprises du médicament) se présente comme le « syndicat » des compagnies pharmaceutiques en France.

médicaments symptomatiques qui ont « *considérablement transformé la prise en charge de ces malades, parce que le fait de savoir qu'il y avait une possibilité thérapeutique a permis, vraiment, de les soigner beaucoup mieux* » (26).

Etant donné qu'il n'existe pas de médicament permettant de guérir la maladie, **ces traitements sont utilisés à visée « symptomatique »** (27).

En l'absence de toute possibilité de guérison, **l'objectif attendu** d'un tel traitement est **l'amélioration de la qualité de vie du patient et de son entourage** (diminution de la dépendance, des troubles du comportement et des symptômes psychiatriques tels que la désorientation, l'agressivité, l'anxiété, les troubles psychotiques, etc.), et la possibilité de **différer un placement en institution**. L'amélioration des fonctions cognitives n'est pas un objectif en soi, sauf si elle permet l'amélioration des critères précédents.

Près de 70% des patients ont actuellement un traitement médicamenteux spécifique de la maladie d'Alzheimer, essentiellement dans le cadre d'une prise en charge à 100% pour ALD (20).

Le tiers de ces patients n'est donc pas sous traitement, comme semble le déplorer un rapport de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) (28).

Les comparaisons internationales montrent que les patients français sont plus souvent sous un traitement médicamenteux spécifique que leurs voisins européens (2 fois plus qu'en Allemagne, 3 fois plus qu'au Royaume-Uni, 7 fois plus qu'en Italie) (20).

En 2006, le National Institute for Clinical Excellence (NICE), agence sanitaire britannique, avait jugé que le rapport efficacité/coût de ces médicaments ne justifiait pas leur utilisation systématique et leur remboursement. Ces conclusions ont attiré les foudres d'associations de patients et des firmes Pfizer et Eisai, qui ont déposé une plainte judiciaire auprès de la *High Court* (29, 30).

Ces traitements médicamenteux, au regard de la gravité de la maladie d'Alzheimer, de son coût pour la société et des débats suscités outre-manche, ont logiquement fait l'objet des attentions de la Haute Autorité de Santé, dans le cadre de *Recommandations pour la Pratique Clinique*. Décryptons-les et comparons-les à l'aune des connaissances scientifiques à la même période.

2. Recommandations de la HAS

Elles ont été élaborées suite à une demande de la Société Française de Neurologie. Sont concernés les patients suspects de maladie d'Alzheimer, ou ayant une maladie d'Alzheimer, ou une maladie apparentée, confirmée quel que soit son stade, en dehors de la période de fin de vie.

Le guide « maladie d'Alzheimer » est un travail méthodique, élaboré à partir de recherches effectuées de janvier 2000 à mars 2007. La synthèse, la recommandation proprement dite et l'argumentaire ont été mis en ligne sur le site de la HAS en mars 2008 (15).

Les travaux de la HAS seront abordés, ici, dans leurs chapitres concernant les médicaments anti-Alzheimer.

2.1. Dans la synthèse

Traitements médicamenteux spécifiques	
Instauration d'un traitement spécifique	<ul style="list-style-type: none">• Quels que soient l'âge et le stade de la maladie au moment du diagnostic (hormis au stade très sévère : MMSE < 2), un traitement spécifique doit être envisagé en prenant en compte le rapport bénéfice-risque pour le patient• Prescriptions possibles :<ul style="list-style-type: none">▸ stade léger (MMSE > 20) : inhibiteur de la cholinestérase (donépézil, galantamine ou rivastigmine)▸ stade modéré (10 < MMSE < 20) : inhibiteur de la cholinestérase ou antiglutamate (mémantine)▸ stade sévère (MMSE < 10) : antiglutamate (mémantine)• Pas d'argument actuellement pour recommander une bithérapie• Électrocardiogramme avant prescription d'un inhibiteur de la cholinestérase chez les patients ayant des antécédents cardiaques, bradycardes ou avec traitement bradycardisant

Tableau extrait de la synthèse du guide

« Prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées »

Dans cette synthèse, la HAS incite explicitement le praticien à prescrire ces médicaments de façon systématique.

Les auteurs indiquent que ce traitement doit être administré en tenant compte du rapport bénéfices-risques pour chaque patient. Mais ni les bénéfices attendus des anti-Alzheimer, ni leurs risques d'effets indésirables n'apparaissent dans ce message. Il est noté qu'un électrocardiogramme doit être réalisé, subodorant une toxicité cardiaque des anti-Alzheimer, mais sans plus de détails.

Sans précision des risques, et en indiquant que ces traitements doivent être envisagés systématiquement, tout porte à croire que la balance bénéfices-risques des anti-Alzheimer est en faveur des bénéfices.

2.2. Dans la recommandation proprement dite

Dans la recommandation proprement dite (40 pages) destinée à être lue par tous, aucun élément n'est ajouté aux propos de la synthèse concernant la balance bénéfices-risques.

Il nous faut donc maintenant consulter et analyser l'argumentaire de 93 pages.

2.3. Et dans l'argumentaire...

Voici un tableau résumant les indications officielles des quatre molécules anti-Alzheimer disponibles, dans le cadre de leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Stade	Léger	Modéré	Modérément sévère	Sévère
Médicaments				
Donépézil (Aricept®)*	•	•	•	
Galantamine (Reminyl®) et Reminyl® LP)*	•	•	•	
Rivastigmine (Exelon®)*	•	•	•	
Mémantine (Ebixa®)		•	•	•

* médicaments anticholinestérasiques

Les stades indiqués correspondent aux stades de sévérité de la maladie, selon le MMSE (Mini Mental State Examination) : stade léger (21 à 26), modéré (16 à 20), modérément sévère (10 à 15), sévère (3 à 9).

Tableau extrait de l'argumentaire du guide « maladie d'Alzheimer » de la HAS

Dans cet argumentaire, il est précisé que la recherche bibliographique s'est limitée à une période allant de janvier 2000 à mars 2007, et que « *l'ensemble du domaine [médicamenteux] est couvert par cinq méta-analyses Cochrane.* » Ces méta-analyses ne sont ni datées, ni référencées.

En sus de ces cinq méta-analyses, « *des données complémentaires ont été également prises en compte* ». Mais la HAS ne nous précise pas ces données et aucun renvoi bibliographique n'est annoté à cette assertion.

2.3.1. Les anticholinestérasiques dans l'argumentaire

2.3.1.1. Quels bénéfices selon la HAS ?

L'argumentaire note que :

- D'une manière générale, une efficacité a été mise en évidence dans les domaines de la cognition et de l'impression clinique globale.
- La durée des études a été, le plus souvent, limitée à 6 mois.
- Les essais cliniques comportent des pourcentages importants de sorties d'étude, de l'ordre de 20 à 30%, qui réduisent la pertinence des résultats.
- Leur capacité à ralentir la progression de la maladie n'est pas prouvée.
- Il existe un effet possible mais mal établi sur les troubles du comportement.
- Leur capacité à réduire ou à limiter la prescription des psychotropes (notamment des neuroleptiques) n'est pas prouvée.
- La définition de la réponse thérapeutique n'est pas consensuelle.
- L'existence d'un éventuel effet à long terme n'a pas été établie, alors que ces médicaments sont *a priori* prescrits de manière prolongée, plusieurs mois à plusieurs années.
- Dans la majorité des études, l'évaluation de l'efficacité a porté sur des critères intermédiaires, représentés par l'évolution de scores sur différentes échelles. La taille des effets observés est modeste.
- De plus, ces échelles posent des problèmes métrologiques, de mise en œuvre pratique et de pertinence clinique. Le grand nombre d'échelles utilisées rend difficile l'interprétation globale des résultats.
- En raison des limites de ces échelles et de la taille modeste des effets observés, le bénéfice clinique apporté aux patients par ces médicaments apparaît très difficile à préciser.

- La seule étude ayant utilisé comme critère principal d'efficacité un critère clinique (étude AD 2000) ne permet pas de conclure.
- Aucune donnée clinique fiable ne permet de hiérarchiser les médicaments anticholinestérasiques entre eux.

2.3.1.2. Quels risques selon la HAS ?

Pour les experts de cette recommandation, le profil de tolérance des anticholinestérasiques est « *en général bon et globalement similaire* » et « *les troubles digestifs constituent l'effet indésirable le plus fréquent de ces médicaments et peuvent entraîner un arrêt du traitement.* »

Il n'y a pas d'autres détails concernant les effets indésirables.

2.3.1.3. Analysons l'argumentation de la HAS

Nous apprenons, grâce à l'argumentaire, que les bénéfices sont d'ordre symptomatique, mais non démontrés sur le plan clinique et dans la durée : utilisation de critères intermédiaires, manque de pertinence clinique des échelles utilisées, faibles effectifs, études faites sur de courtes périodes (6 mois en général) alors même que la maladie s'étale sur plusieurs années. Le niveau de preuve pour parler d'un « bénéfice », pour le patient ou son entourage, est donc très faible. Leur intérêt dans la maladie d'Alzheimer est donc bien limité contrairement à ce que pouvaient nous laisser croire la synthèse et la recommandation proprement dite.

A la lecture de l'argumentaire, le profil d'effets indésirables paraît rassurant. Mais il est étonnant qu'aucun événement cardiaque ne soit mentionné, alors que la synthèse préconise clairement de réaliser un électrocardiogramme dans la surveillance de ces traitements.

2.3.2. La mémantine dans l'argumentaire

2.3.2.1. Quels bénéfices selon la HAS ?

Chez les patients ayant une forme modérément sévère ($10 < \text{MMSE} < 15$) à sévère ($\text{MMSE} < 10$) de la maladie d'Alzheimer :

Après six mois de traitement, des effets statistiquement significatifs en faveur de la mémantine ont été mis en évidence pour une posologie de 20 mg par jour, dans plusieurs domaines (cognition et retentissement sur les activités de la vie quotidienne notamment) en comparaison du placebo. De plus, la fréquence de survenue de nouveaux épisodes d'agitation a été plus faible chez les patients traités par mémantine que chez ceux sous placebo, mais aucune différence n'a été notée chez les patients déjà agités.

La quantité d'effets observés par rapport au placebo est apparue faible à modeste selon les méta-analyses.

En l'absence d'étude comparative, il n'est pas possible de situer l'apport de la mémantine par comparaison aux médicaments anticholinestérasiques au stade modérément sévère.

Selon la HAS, il est possible que, chez certains patients, l'association de la mémantine au donépézil entraîne un effet supérieur à celui du donépézil seul. La taille de l'effet supplémentaire serait faible. Cette option thérapeutique repose sur les résultats d'une seule étude clinique. Aucun bénéfice n'a été retiré par les patients inclus à un stade modérément sévère (MMSE entre 10 et 15) dans une autre étude comparative versus placebo (étude MD-12). En outre, il est rappelé que la mémantine est le seul médicament indiqué au stade sévère de la maladie.

La mémantine (Ebixa®) dans les formes modérées (extension d'indication) :

L'efficacité et la tolérance de la mémantine dans les formes modérées ont été évaluées dans trois études cliniques randomisées contre placebo, deux réalisées en monothérapie et une en association au donépézil. L'évaluation a porté sur une période de traitement ne dépassant pas 6 mois. La mémantine a été plus efficace que le placebo sur la cognition et l'impression clinique globale dans une seule de ces

études. Dans la méta-analyse Cochrane citée par la HAS, cet effet est qualifié de « *marginal* » sur l'évolution des troubles cognitifs et à l'évaluation globale. Aucun impact sur le comportement des patients et l'évaluation fonctionnelle de leurs activités dans la vie quotidienne n'a été observé. L'efficacité de la mémantine paraît du même ordre de grandeur que celle des médicaments anticholinestérasiques dans cette indication.

L'intérêt d'associer la mémantine à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase n'a pas été établi à ce stade de sévérité de la maladie.

La HAS rappelle que la prescription de la mémantine chez les patients à ce stade de sévérité de la maladie n'est pas préconisée.

2.3.2.2. Quels risques selon la HAS ?

D'après la HAS, la « *mémantine a été bien tolérée.* » Nous n'avons aucune autre information à ce sujet.

2.3.2.3. Analysons l'argumentation de la HAS

Concernant les bénéfiques :

La HAS énonce clairement que la mémantine ne doit pas être utilisée dans les stades modérés de la maladie, car elle n'a pas montré de bénéfice probant dans cette indication.

Par contre, la HAS relate des effets statistiquement significatifs de la mémantine pour les formes modérément sévères à sévères de maladie d'Alzheimer. Rappelons que la significativité statistique n'a aucun intérêt pour le patient si elle n'est pas accompagnée d'effets cliniques probants (significativité clinique) (12). Comme pour les anticholinestérasiques, ces effets n'ont pas été évalués au-delà de 6 mois.

Concernant la mémantine dans les formes modérément sévères à sévères de maladie d'Alzheimer, le niveau de preuve paraît donc faible pour prédire un bénéfice pour le patient ou son entourage.

Concernant le profil de tolérance :

La partie consacrée à la description des effets indésirables de la mémantine tient en une seule ligne (la « *mémantine a été bien tolérée* »). Pourtant, le dictionnaire Vidal consacre deux colonnes et demie au sujet (du chapitre contre-indication au chapitre surdosage) (31).

Les risques étant érudés, le lecteur peut-il correctement apprécier la balance bénéfices-risques de la mémantine ? Nous y reviendrons plus en détail.

Voyons maintenant les conclusions de l'argumentaire de la HAS concernant l'ensemble des médicaments anti-Alzheimer.

2.3.3. Place de l'ensemble des médicaments anti-Alzheimer dans la stratégie thérapeutique

2.3.3.1. Conclusions de la HAS

« L'utilisation de ces médicaments est aujourd'hui largement empirique. Peu d'études cliniques ont comparé différentes stratégies thérapeutiques. » Mais *« la consultation de prescription des anti-Alzheimer doit être l'occasion privilégiée de coordonner les interventions de l'ensemble des acteurs médicaux, paramédicaux et sociaux pour une prise en charge globale du patient et le soutien de ses « aidants familiaux ». Ainsi peut s'exprimer, en plus de leur efficacité intrinsèque, le rôle structurant des médicaments anti-Alzheimer. »*

« En dehors de la situation d'intolérance malgré des adaptations thérapeutiques, l'arrêt des traitements doit être envisagé au stade très sévère lorsque l'interaction avec le patient n'est plus évidente [...]. Il n'est pas recommandé d'arrêter les traitements sur les seuls critères de score au MMSE, d'âge ou d'entrée en institution. »

Par ailleurs, l'argumentaire nous apprend que la Commission de la Transparence (appartenant à la HAS) a estimé en 2007, que malgré un rapport efficacité/effets indésirables considéré comme « modeste », le Service Médical

Rendu (SMR)⁷ des anti-Alzheimer reste important, compte tenu de leur « *rôle structurant* » et de la gravité de la maladie. En revanche, l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) a été considérée comme mineure (ASMR IV)⁸.

En guise de conclusion, la HAS, pour appuyer ses recommandations, cite la conclusion de l'expertise collective de l'Inserm « maladie d'Alzheimer, enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux », sur la prise en charge pharmacologique : leur « *efficacité est perceptible par les prescripteurs ayant l'habitude de suivre des patients déments, et souvent par les patients et leurs familles, à condition qu'ils n'attendent pas de guérison et soient prévenus que l'objectif est de stabiliser les troubles, si possible de les améliorer un peu, et surtout de différer la perte d'autonomie* » (28).

2.3.3.2. Analysons ces conclusions

Dans son argumentaire, la HAS reconnaît explicitement que l'utilisation de ces médicaments repose sur un faisceau d'arguments de très faibles niveaux de preuve (« utilisation empirique »), mais elle affirme dans un second temps que ces médicaments permettent de structurer la prise en charge du patient. En outre, aucun argument moral, éthique ou scientifique n'est présenté pour valider cette déclaration.

Plus déroutant encore, l'explication présentée par la HAS pour appuyer sa position, en reprenant à son compte celle émise par l'Inserm : « *l'efficacité est perceptible par les prescripteurs ayant l'habitude de suivre des patients déments.* » Il s'agit pourtant de l'argument de niveau de preuve scientifique le plus faible qui soit, puisque de l'ordre de l'opinion, du ressenti, et donc soumis à de multiples biais (ANNEXE 1).

Notons que l'information de la cotation de l'ASMR des anti-Alzheimer (ASMR mineure) apparaît dans l'argumentaire (page 36), mais qu'elle n'est donnée ni dans la synthèse, ni dans la recommandation proprement dite.

⁷ Le SMR d'un médicament est mesuré en fonction de plusieurs critères : gravité de la maladie, efficacité, effets indésirables, intérêt en matière de santé publique. Le SMR détermine le taux de remboursement du médicament : 65% si le SMR est majeur (ou important), 35% s'il est modéré ou faible et non remboursé s'il est insuffisant.

⁸ L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. Le niveau d'ASMR est coté de I, progrès thérapeutique majeur, à V. Une amélioration de niveau V (équivalent à "absence d'ASMR") signifie "absence de progrès thérapeutique".

2.4. Au total, de nombreux écueils qui altèrent la pertinence scientifique de ces documents

- Les affirmations des auteurs de ce guide de pratique clinique ne sont pas étayées par des références bibliographiques précises et colligées en fin de document.
- Les niveaux de preuve des recommandations de la HAS ne sont pas explicitement précisés (grades A, B ou C), en contradiction avec ses propres règles de bonne conduite pour l'élaboration de tels documents (ANNEXE 1).
- Les affirmations sont contradictoires entre ce qui apparaît dans la synthèse, ce qui apparaît dans la recommandation proprement dite et ce qui est précisé dans l'argumentation. Nous avons vu que la synthèse, la recommandation proprement dite et la conclusion de l'argumentaire, préconisent l'usage systématique du traitement, alors que le corps de texte de l'argumentaire note régulièrement que l'efficacité clinique de ces médicaments n'est pas prouvée sur des critères de hauts niveaux de preuve.
- Le choix de présenter la conclusion de l'Inserm (opinion d'expert), comme preuve de la véracité des dires de la HAS, est surprenant.
- Les contre-indications et/ou les effets indésirables du traitement médicamenteux ne sont que peu ou pas décrits.

Penchons-nous maintenant sur les données factuelles de la science, disponibles sur la même période d'étude choisie par la HAS.

3. Les données acquises de la science

Seules seront analysées, dans ce chapitre, les données concernant la période étudiée par la HAS : de janvier 2000 à mars 2007.

3.1. Préambule

Sur le site internet de la revue Prescrire , revue indépendante des laboratoires pharmaceutiques⁹, en tapant les mots clés « *Alzheimer maladie* » dans l'onglet « *recherche* », et en limitant la recherche à la période précédant l'année 2008, il est frappant de lire les titres suivants, tant ils paraissent en décalage total avec les recommandations de la HAS (32) :

- Février 2003 : « Gare aux interactions avec les anticholinestérasiques. »
- Juillet-Août 2003 : « Les anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer : un effet modeste limité aux formes modérément sévères. »
- Juillet-Août 2003 : « Mémantine : une évaluation médiocre et un intérêt incertain dans la maladie d'Alzheimer. »
- Décembre 2003 : « Syncopes et inhibiteurs de la cholinestérase. »
- Décembre 2004 : « Donépézil au long cours : pas d'intérêt dans la maladie d'Alzheimer. »
- Mars 2005 : « Galantamine : mortalité accrue. »
- Octobre 2006 : « Anti-Alzheimer, des effets indésirables graves souvent mortels. »
- Avril 2007 : « Rivastigmine et rupture de l'œsophage : suite. »
- Septembre 2007 : « Mémantine : forme modérée de la maladie d'Alzheimer, pas d'intérêt clinique établi. »
- Novembre 2007 (à propos de données disponibles en 2006) : « Anti-Alzheimer, des effets indésirables graves souvent mortels : suite. »
- Novembre 2007 (à propos de données disponibles en 2006) : « Anticholinestérasiques : interactions nombreuses et graves. »

⁹ La revue Prescrire est financée intégralement par ses abonnements : elle est totalement indépendante des laboratoires pharmaceutiques depuis 1981 et des pouvoirs publics depuis 1993. Elle est également membre de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB), un réseau mondial de bulletins et de revues de thérapeutiques, financièrement et intellectuellement indépendants de l'industrie pharmaceutique. L'ISDB rassemble une cinquantaine de membres dans 35 pays différents. Pour en savoir plus : <http://66.71.191.169/isdbweb/pag/publications.php>

Voici donc en 11 points, un aperçu des conclusions de la revue Prescrire.

Ces titres d'articles permettent au lecteur d'appréhender des conclusions en totale contradiction avec celles de la Haute Autorité de Santé. Rappelons ici que cette dernière commentait en quelques lignes le profil de tolérance de ces médicaments comme étant rassurant.

3.2. Echelles psychométriques dans les essais cliniques

Pour interpréter les essais cliniques concernant les médicaments anti-Alzheimer, il est primordial de décrire quelques une des échelles utilisées dans ces essais.

Il existe une grande diversité d'échelles, mais nous ne présenterons que celles les plus couramment employées dans les essais cliniques mentionnés dans cette thèse.

3.2.1. Méthodologie des essais cliniques dans les démences

La réalisation d'essais cliniques chez des patients atteints de démence pose divers problèmes méthodologiques (33, 34). Les critères de jugement sont souvent constitués par des échelles destinées à fournir une évaluation quantitative des fonctions cognitives, de l'amélioration clinique globale, du comportement des patients dans les activités de la vie quotidienne. La sensibilité du sujet dément aux conditions d'environnement et au soutien affectif peut faire varier les scores de ces tests d'un jour à l'autre, même s'ils sont effectués par le même examinateur. De plus, la concordance inter-examineurs n'est pas toujours de mise.

3.2.2. Présentation des principales échelles utilisées (22, 34)

3.2.2.1. Echelles cognitives

MMSE (Mini Mental State Examination) : il s'agit d'une échelle évaluant diverses fonctions cognitives, sur un total de 30 points. Le MMSE est le test de dépistage du déficit cognitif le plus répandu. Il est utilisé pour la phase d'inclusion des études, afin d'apprécier la gravité de l'état démentiel. On considère qu'un score compris entre 10 et 26 signifie une démence légère à modérée. Un score inférieur à 10 classe la démence comme sévère.

Le test MMSE permet également de surveiller l'amélioration en cours de traitement, mais il n'a pas été conçu dans ce but.

ADAS-cog : Subdivision de l' Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) : L'ADAS-cognitive (alias ADAS-cog) évalue les fonctions cognitives tels la mémoire, différents aspects du langage, des praxies et de l'orientation. Le score varie entre 0 et 70, les scores les plus élevés correspondant aux altérations les plus profondes. Les experts de l'American Academy of Neurology (AAN) mentionnent qu'il faut une diminution d'au moins 4 points au score de la sous-échelle ADAS-cog pour considérer que le traitement est efficace concernant l'amélioration cognitive. La valeur clinique de cette efficacité reste à déterminer.

L'échelle SIB (Severe Impairment Battery) évalue les fonctions cognitives du patient atteint d'une maladie d'Alzheimer modérément sévère à sévère. Le score varie de 0 à 100, et plus le score est élevé, meilleur est le fonctionnement cognitif.

3.2.2.2. Echelles d'impression clinique globale

CGIC (Clinical Global Impression of change) : échelle d'impression clinique globale remplie par le clinicien après entretien avec le patient et son entourage. Cette échelle cote le changement du malade de 1 (très amélioré) à 7 (très aggravé). Il faut considérer une amélioration d'un point pour conclure à une amélioration clinique significative selon cette échelle.

CIBIC-plus (Clinical Interview Based Impression of Change with caregiver input scale) : il s'agit également d'une appréciation globale du changement, fondée sur un entretien direct entre le clinicien et son patient, mais sans aucune information de son entourage. La cotation se fait de 1 (très amélioré) à 7 (très aggravé). Il faut considérer une amélioration d'un point pour conclure à une amélioration clinique significative selon cette échelle.

La pertinence clinique de ces échelles est mal connue : les médecins considèrent la psychopathologie clinique comme le fondement de la détermination de l'amélioration globale, alors que les infirmières sont d'avis que la quantité des soins requis par les malades constitue un critère important. De la même façon, selon certains auteurs, les cliniciens sont plutôt centrés sur les capacités cognitives, tandis que les dispensateurs de soins mettent l'accent sur le comportement et la capacité fonctionnelle. Dans l'ensemble, ces constatations laissent entrevoir que les scores de ces deux instruments ne reflètent pas le degré global d'amélioration de l'état de santé d'une personne, mais dénotent simplement l'amélioration dans les domaines jugés importants par les évaluateurs.

3.2.2.3. Echelles d'évaluation de la capacité fonctionnelle

L'IADL (Instrumental Activities of Daily Living) est une échelle d'activité de la vie quotidienne (préparation des repas, habillage, activités ménagères, etc.) Divers professionnels de la santé peuvent administrer l'échelle IADL, en interrogeant un ou plusieurs informateurs. On attribue un score de 1 ou 0 à chaque catégorie d'attitudes, pour obtenir un score global qui varie de 0 à 8 chez les femmes, et de 0 à 5 chez les hommes. Plus le score est élevé, plus la performance est bonne.

La PDS (Progressive Deterioration Scale) est un questionnaire que remplit le dispensateur de soins à l'aide d'une échelle analogique visuelle bipolaire. Les questions sont notées par la mesure de la distance le long de la ligne d'une échelle de 0 à 100. On obtient le score composite, dont le maximum est 100, en calculant la moyenne des scores des items. Plus le score est élevé, plus la qualité de vie est bonne.

L'ADCS-ADLsev (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for more severe dementia) est un questionnaire structuré qui évalue la capacité fonctionnelle du patient au stade de démence sévère ; le score de 54 points représente la performance optimal.

La Bristol Activities of Daily Living Scale (BADSL) est une autre échelle de mesure de l'activité quotidienne. Le score de 60 points représente la meilleure performance.

3.2.2.4. Echelle psycho-comportementale

La NPI (NeuroPsychiatric Inventory) est utilisée pour évaluer la fréquence et la sévérité des troubles du comportement. La NPI consiste en une entrevue dirigée avec un dispensateur de soins qui est en mesure de bien observer le comportement du malade. Plus le score est élevé, plus les problèmes sont nombreux. Le score total maximal (troubles du comportement aggravés) est de 120 lorsque dix domaines sont évalués et de 144 lorsque douze domaines sont évalués.

3.2.3. Significativité statistique n'est pas significativité clinique

En l'absence de toute possibilité de guérison, **l'objectif attendu** d'un traitement anti-Alzheimer est **l'amélioration de la qualité de vie du patient et de son entourage** et la possibilité de **différer un placement en institution**.

Selon l'OMS, la qualité de vie doit être définie comme une notion englobant le fonctionnement cognitif, les activités de la vie quotidienne, les interactions sociales et le bien-être psychologique (34). L'amélioration des fonctions cognitives n'est donc pas un objectif en soi, sauf si elle permet l'amélioration des critères précédents.

En cas de démence légère à modérément sévère, les experts de la Food and Drug Administration (FDA) et de l'Agence européenne du médicament (EMA) estiment qu'un patient est « *cliniquement répondeur* » s'il répond à un **ensemble de trois critères réunis** (35) :

- 1- **Amélioration des fonctions cognitives** (mesurée par une amélioration d'au moins 4 points à la sous-échelle ADAS-cognitive),
- 2- **Amélioration ou stabilisation de l'état selon une échelle d'impression clinique globale** (souvent échelle CGIC ou CIBIC avec amélioration du score d'au moins 1 point),
- 3- **Amélioration ou stabilisation du comportement dans la vie quotidienne** (mesurée par une échelle d'évaluation fonctionnelle et/ou une échelle psycho-comportementale).

En cas de démence sévère, les spécialistes de l'EMA estiment qu'**il suffit que les deux derniers critères soient remplis**, arguant qu'on ne peut pas attendre du traitement une amélioration des fonctions cognitives (35).

Mais il faut garder en mémoire que les échelles précédentes ne constituent que des critères intermédiaires (aussi appelés critères de substitution) et qu'ils ne peuvent être envisagés comme des critères cliniques de bon niveau de preuve.

3.3. Efficacité des anticholinestérasiques: données de la science

Seules les études évaluant les médicaments dans le cadre de leur AMM seront ici présentées (cf tableau page 37).

3.3.1. Résultats des essais cliniques ayant pour critères primaires des critères intermédiaires

3.3.1.1. Donépézil versus placebo :

Les essais cliniques ont fait la preuve que le donépézil, à des doses comprises entre 5 et 10 mg par jour, améliore faiblement les scores des tests cognitifs et d'impressions cliniques, sur 3 à 12 mois, en comparaison du placebo (36).

La différence moyenne est :

- pour le MMSE d'environ 1 point sur un score total de 30,
- de 2 à 3 points sur un total de 70 pour l'ADAS-cog, alors qu'il est attendu une différence de 4 points pour que l'amélioration soit considérée comme significative.
- de 0.5 sur un total de 7 points pour le CIBIC-plus alors qu'il est considéré qu'il faut 1 point pour que l'amélioration soit significative.

Ces études ne permettent donc pas de conclure à une amélioration cliniquement significative.

Par ailleurs, les effets indésirables cholinergiques étaient plus nombreux sous donépézil.

La méta-analyse Cochrane de 2006 sur le Donépézil, mentionnée par la HAS (37) :

Elle a inclus 24 études sur le donépézil (près de 6 000 patients) dont la plupart a été réalisée chez des patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer (score MMS entre 10 et 26). Seulement 15 études ont finalement été exploitées. La durée du traitement était souvent de 6 mois ou moins.

Chez les patients utilisant le donépézil, le score ADAS-cog diminuait de 2.01 points par rapport au placebo avec une dose quotidienne de 5 mg et de 2.80 points avec une dose quotidienne de 10 mg.

L'appréciation globale du patient par le médecin traitant, à l'aide du CIBIC-plus montre un effet positif du donépézil statistiquement significatif, aux doses de 5 et 10 mg (variations entre 1 et 3 points sur une échelle de 7).

Aucun effet significatif sur la qualité de vie n'a été observé.

Les effets indésirables cholinergiques étaient plus nombreux sous donépézil.

3.3.1.2. Rivastigmine versus placebo :

Les essais cliniques ont fait la preuve que des doses comprises entre 6 et 12 mg par jour, sur des durées de 3 à 6 mois permettent d'améliorer (en comparaison du placebo) les scores dans les mêmes proportions qu'avec le donépézil (36).

La revue Cochrane de 2000 sur la rivastigmine, mentionnée par la HAS (38) :
Cette revue Cochrane incluait 7 études (3 370 sujets concernés), d'une durée moyenne de 6 mois. Les patients inclus étaient atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer. Concernant des doses de 6 à 12 mg par jour de rivastigmine, la différence de score sur l'échelle ADAS-cog (score allant de 0 à 70) était de 2.09 points par rapport au placebo. Concernant les doses de 1 à 4 mg par jour, la différence n'était plus que de 0.84 point.

Sur les scores d'appréciation globale CIBIC-plus, le nombre de patients présentant une détérioration après 6 mois était moins élevé avec la rivastigmine quelle que soit la dose journalière, mais de façon minime puisqu'il faut gagner 1 point pour considérer l'amélioration comme significative (amélioration de 0.55 à 0.93 point pour les doses de 1 à 4 mg, et de 0.55 à 0.85 point pour les doses de 6 à 12 mg), et concernait moins de 7% des patients.

Concernant l'échelle d'activité journalière PDS, l'amélioration était en moyenne de 2.2 points en faveur de la rivastigmine, mais sur une échelle qui compte cent points.

Les effets indésirables cholinergiques étaient plus nombreux avec la rivastigmine.

3.3.1.3. Galantamine versus placebo :

Les essais cliniques ont fait la preuve que des doses comprises entre 16 et 24 mg par jour, pour des études d'une durée de 6 mois à 1 an, augmentaient l'ADAS-cog de 3.4 points pour des sorties d'études plus fréquentes en raison d'effets indésirables, dont 20% liés à des effets cholinergiques (36).

La revue Cochrane de 2006 sur la galantamine, mentionnée par la HAS (39) :
Cette synthèse méthodique a inclus 10 études sur la galantamine (près de 7 000 patients). Le score MMSE au début de l'étude était de 10 à 24 (forme légère à modérément sévère) et la durée des études variait de 12 semaines à 7 mois. La

dose étudiée allait de 8 à 32 mg par jour, l'effet des différentes doses étant analysé séparément.

Après 6 mois de traitement, le bénéfice selon le score ADAS-cog variait par rapport au placebo entre 1.30 point pour la galantamine à 8 mg par jour et 3.29 points pour la galantamine à raison de 32 mg par jour.

Pour l'appréciation globale de l'état de santé du patient par le médecin, les résultats étaient contradictoires en fonction des posologies.

Les effets indésirables étaient plus nombreux avec la galantamine.

3.3.1.4. Ensemble des anticholinestérasiques (Donépézil, Rivastigmine, Galantamine) :

La Revue Cochrane de 2006 sur les anticholinestérasiques mentionnée par la HAS (40) :

Cette revue systématique ne nous apprend pas grand-chose de plus que nous ne sachions déjà avec les essais cliniques randomisés. Pour exemple, les anticholinestérasiques n'améliorent en moyenne que de 2.7 points les fonctions cognitives évaluées sur l'échelle Adas-cog, en comparaison du placebo. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les anticholinestérasiques.

Il y a plus de sorties d'essai en raison d'effets indésirables (29% versus 18%).

3.3.1.5. Que retenir de ces études ?

Nous observons donc, à travers les essais évaluant chaque anticholinestérasique versus placebo, et les méta-analyses présentées par la HAS, que :

- Les études étaient de courte durée (6 mois bien souvent).
- L'efficacité n'est pas au rendez-vous. L'amélioration cognitive évaluée par l'ADAS-cog, selon les critères de l'American Academy of Neurology, n'atteint jamais le seuil de significativité clinique, et l'amélioration globale par le CIBIC-plus concerne une faible proportion de patients et/ou n'est pas cliniquement significative. Aucun des médicaments ne permet de réunir les trois critères définis par la FDA et l'EMA (amélioration cognitive, amélioration globale de l'état clinique, amélioration ou stabilisation du comportement dans la vie quotidienne) pour considérer que le patient est « cliniquement répondeur » au traitement.

- Par ailleurs, si ces études n'ont pas vocation à évaluer la tolérance des médicaments, elles ont toutes rapporté des effets indésirables essentiellement cholinergiques et des sorties d'essai plus fréquentes avec les médicaments en comparaison du placebo.

3.3.2. Synthèse méthodique de Kadiuszkiewicz et al. (BMJ 2005)

L'examen de la littérature secondaire permet aisément d'identifier une synthèse méthodique publiée en 2005 dans le British Medical Journal (BMJ) (41). Cette synthèse n'a pas été mentionnée une seule fois dans le guide de pratique clinique de la HAS.

3.3.2.1. Méthodologie

Les auteurs de cette synthèse ont inclus toutes les publications comportant des données originales d'études randomisées, contrôlées versus placebo, en double aveugle, concernant des patients présentant une maladie d'Alzheimer et traités par anticholinestérasiques : 22 essais cliniques ont été finalement retenus (12 avec le donépézil, 5 avec la rivastigmine et 5 avec la galantamine) avec des durées d'étude allant de 6 semaines à 3 ans, le nombre de sujets inclus par étude oscillant entre 27 et 978. Ont été exclues les études mentionnant des résultats non cliniques ou comparant les différents inhibiteurs de la cholinestérase entre eux.

Cette synthèse méthodique cherchait à cibler l'évaluation de la méthodologie des études disponibles sans livrer de réelle méta-analyse de l'ampleur d'effet.

3.3.2.2. Résultats

Dans 14 études, le critère d'évaluation primaire était le score des fonctions cognitives selon l'échelle ADAS-cog (score de 0 à 70). Et douze d'entre elles ont montré une amélioration statistiquement significative en faveur des inhibiteurs de la cholinestérase (versus placebo), variant de 1.5 à 3.9 points.

Douze études ont évalué l'efficacité des inhibiteurs des cholinestérasés au moyen de l'échelle CIBIC-plus. Cinq d'entre elles ont montré une différence moyenne de 0.26 à 0.54 point, en faveur des anticholinestérasiques.

Le score PDS a été utilisé dans deux études avec la rivastigmine mais les résultats se sont révélés contradictoires.

3.3.2.3. Analyse

Les auteurs de la synthèse méthodique rapportent que l'interprétation des études est délicate.

En effet, pour la majorité d'entre elles (15 sur 22), une correction par analyse en intention de traiter n'est pas apportée¹⁰.

Une analyse en intention de traiter consiste à analyser les résultats des patients dans leur groupe de randomisation initiale, qu'ils aient ou non reçu les traitements projetés et quelle que soit leur évolution par rapport à l'étude. C'est ce qui correspond le mieux à la réalité en pratique clinique quotidienne car lorsqu'un médecin prescrit un traitement, il n'est pas certain qu'il soit suivi par le patient. N'inclure que les patients qui suivent correctement le traitement conduit à surestimer l'efficacité en situation réelle de la prescription. D'autre part, exclure les patients qui interrompent le traitement constitue un biais car cette interruption peut être due à l'inefficacité du traitement (12).

Huit des 22 études se limitent à un seul critère de jugement primaire. Les autres combinent plusieurs instruments de mesure ou présentent plusieurs analyses du même instrument de mesure. L'utilisation de critères combinés accroît la sensibilité de la comparaison statistique. En additionnant de petites différences sur plusieurs critères, on aboutit à une différence plus grande entre les groupes. On a ainsi plus de chances d'atteindre la significativité statistique. Il s'agit d'un biais à prendre en compte car la puissance s'en trouve réduite et le niveau de signification statistique doit être adapté. Ce procédé n'est pas toujours cliniquement pertinent et il devient très difficile et en général arbitraire d'en tirer ensuite des implications pour la pratique (12).

¹⁰ Une **analyse en intention de traiter** est différente d'une **analyse par protocole** qui exclut de l'examen les résultats pour tous les patients qui n'ont pas répondu strictement aux critères stipulés dans le protocole. Une analyse en intention de traiter est, sauf exception, préférable parce qu'elle maintient la comparaison de base établie par la randomisation, et qu'elle estime mieux ce qui se produit en pratique réelle.

3.3.2.4. Conclusion

Les auteurs de la synthèse méthodique publiée dans le BMJ concluent qu'en raison d'une méthodologie de recherche défectueuse des études et de résultats favorables limités, les bases scientifiques permettant de recommander les inhibiteurs de la cholinestérase dans la démence d'Alzheimer sont discutables et doivent être remises en question. Ils rappellent que les études évaluées présentent beaucoup de limites, non perceptibles pour un lecteur averti, et dont les implications ne peuvent être toujours déterminées. En outre, ils précisent que les guides de pratique clinique prennent souvent ces erreurs insuffisamment en compte.

Cette synthèse méthodique tend donc à démontrer que les preuves scientifiques actuelles sont insuffisantes pour recommander une prescription systématique des anticholinestérasiques.

Cette synthèse du BMJ n'a pas été mentionnée une seule fois par la HAS. Mais une autre étude a fait les frais de la revue de littérature très sélective de la part des experts de la HAS. Ainsi, la lecture de l'argumentaire nous a permis d'apprendre qu'une étude, l'étude AD2000, a utilisé cette fois-ci un critère de jugement d'ordre clinique. Cependant, selon la HAS, « *elle ne nous permet pas de conclure.* » Aucun détail, ni note bibliographique, n'accompagne cette affirmation, ne donnant pas au lecteur la possibilité d'exercer son propre jugement critique.

Quelle est cette étude AD2000 ?

3.3.3. L'étude AD2000 : le donépézil ne retarde pas l'institutionnalisation

Cette étude a été publiée dans le Lancet en 2004 par l'AD2000 Collaborative Group (42). Il s'agit d'un essai prospectif, comparatif, randomisé, en double aveugle versus placebo dont le but était d'évaluer le donépézil (5 ou 10 mg par jour) au long cours chez 565 malades atteints d'une forme légère ou modérée de maladie d'Alzheimer, dans 22 centres britanniques.

3.3.3.1. Sur le plan méthodologique

Cette étude est intéressante en bien des points (43) :

- Critères de jugements principaux : l'entrée en institution et la progression de la perte d'autonomie. Il s'agissait donc pour les auteurs d'évaluer la réalité quotidienne des patients.
- Critères secondaires : décès liés à la maladie d'Alzheimer, effets indésirables du traitement, amélioration cognitive. Elle s'intéresse également à la qualité de vie du patient et de son aidant principal, critères de jugement insuffisamment évalués dans les autres essais cliniques.
- Suivi de 3 ans.
- Financement indépendant des producteurs de donépézil, les fabricants Eisai et Pfizer (firmes auxquelles les médicaments ont été achetés) ne sont donc pas impliqués dans le protocole d'étude, la récolte, l'analyse et l'interprétation des résultats, ni dans leur publication. Deux chercheurs ont cependant été financés par ces firmes pour des participations à des congrès.
- Population étudiée plus proche de la réalité, les patients inclus présentaient une maladie d'Alzheimer avec ou sans diagnostic complémentaire de démence vasculaire. Le but des chercheurs était de rester aussi proche de la réalité que possible. Les études sponsorisées par l'industrie tentaient de cibler une population plus homogène.
- Une évaluation économique est livrée.
- Les sorties d'étude sont mentionnées et ont fait l'objet d'un suivi.

Mais le souci d'indépendance a porté préjudice à la puissance de cette étude.

Les chercheurs espéraient pouvoir inclure 3 000 patients atteints de la maladie d'Alzheimer durant 2 à 3 ans. Ils ont dû se résoudre à se limiter à 565 patients. La raison principale est le manque de collaboration des fabricants du donépézil, qui a retardé la livraison des médicaments de l'étude. Un nombre important de sorties d'étude est également un défaut puisqu'elle rend par exemple difficile les possibilités d'analyse en sous-groupe.

La mesure est donc de mise quant à l'analyse critique des résultats, mais il paraît tout de même surprenant que la HAS, au lieu d'exposer en toute transparence les données méthodologiques dont nous venons de faire part, décrète que l'étude

AD2000 « *ne permet pas de conclure* » (15). Ceci est d'autant plus surprenant que nous venons de voir, dans le chapitre précédent, que les études mentionnées par la HAS étaient loin d'être irréprochables sur le plan méthodologique (41).

3.3.3.2. Résultats

Les auteurs de l'étude concluent qu'un traitement par donépézil n'est pas d'un bon rapport coût/efficacité et n'offre pas de bénéfice clinique pertinent.

Concernant les critères principaux :

Au cours des trois années de suivi, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le groupe donépézil et le groupe placebo pour l'entrée en institution (respectivement 42 versus 44% ; $p=0.4$). Une précédente étude, sponsorisée par l'industrie, avait conclu un report d'entrée en institution grâce au donépézil, mais il s'agissait d'une étude non randomisée et non aveugle, donc soumise à bien trop de biais pour la considérer comme comparable, en termes de sérieux, à l'étude AD2000 (44).

Dans l'étude AD2000, la progression vers la perte d'autonomie n'a pas été statistiquement différente entre les deux groupes (différence d'un point sur un total de 60 sur l'échelle BADSL).

Concernant les critères secondaires :

Aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne les symptômes psychologiques ou comportementaux, les coûts des soins, le temps des soins non rémunérés, les décès liés à la maladie d'Alzheimer et le bien-être du soignant. Un effet positif modeste sur les fonctions cognitives a été observé en faveur du donépézil. Mais si l'amélioration est statistiquement significative, la différence est faible et cliniquement non pertinente (différence de 0.8 point au score MMSE qui compte 30 points au total) entre le groupe donépézil et le groupe placebo, après un suivi de deux ans. Durant la phase d'inclusion de 12 semaines, davantage de patients sous donépézil ont quitté l'étude (13% versus 7% ; $p=0.02$) en raison des effets indésirables.

L'analyse des coûts n'a pas montré d'économie pour le groupe donépézil.

3.3.3.3. Analyse de cette étude par la littérature secondaire

Voici ce que concluait en décembre 2004 la Revue Prescrire, membre de l'International of Society of Drug Bulletins (ISDB)¹¹: « *en pratique, le donépézil au long cours n'a pas d'intérêt chez les malades atteints d'une forme légère à modérée de maladie d'Alzheimer. On ne peut rien espérer de mieux avec les autres anticholinestérasiques* » (45).

Au terme d'une longue analyse, la revue Minerva¹², membre de l'ISDB, aboutissait aux mêmes conclusions : « *cette étude conclut que le bénéfice potentiel d'un traitement par donépézil chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer légère à modérée n'est pas pertinent et n'apporte pas d'amélioration de leurs capacités fonctionnelles, ni une meilleure qualité de vie, ni un plus long délai pour une institutionnalisation nécessaire* » (46).

Les conclusions sont les mêmes de la part de The Australian Prescriber, une autre revue membre de l'ISDB qui a, elle aussi, fait une analyse critique de cette étude (47).

Alors que la HAS n'a pas cru valable de nous révéler son analyse de l'AD2000, le guide de pratique NICE 2001 a été adapté au vu des résultats de cette étude AD2000 : le donépézil n'était plus recommandé pour le traitement des formes légères à modérées de maladie d'Alzheimer, dans la mouture 2005 (48).

Les synthèses Cochrane et Clinical Evidence mentionnent qu'il n'est pas recommandé d'utiliser sans réserve ce traitement (donépézil) chez tous les patients ayant la maladie d'Alzheimer, en raison d'un manque de données sur des critères

¹¹ L'ISDB, est un réseau mondial de bulletins et de revues de thérapeutiques, financièrement et intellectuellement indépendants de l'industrie pharmaceutique. L'ISDB rassemble une cinquantaine de membres dans 35 pays différents. Pour en savoir plus : <http://66.71.191.169/isdbweb/pag/publications.php>.

¹² La revue Minerva est une revue belge francophone d'Evidence-Based Medicine, gratuitement accessible en ligne sur le site <http://www.minerva-ebm.be/fr/home.asp>. Son but est la promotion et la diffusion d'une information scientifique indépendante. Minerva apporte une analyse critique des publications pertinentes dans la littérature internationale. Le public cible : professionnels de santé en première ligne de soins.

tels que la qualité de vie, le fonctionnement dans la vie quotidienne, l'évaluation économique et les nombreux effets indésirables (49, 50).

3.4. Efficacité de la Mémantine : données de la science

Rappelons que la mémantine, molécule dérivée de l'amantadine, un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate, ne fait pas partie de la classe des anticholinestérasiques ; il s'agit d'un agoniste dopaminergique faible avec des effets atropiniques.

En France, la mémantine est actuellement la seule molécule à avoir obtenu une AMM pour les formes sévères de la maladie d'Alzheimer. Son autorisation de mise sur le marché, initialement accordée pour les démences d'Alzheimer modérément sévères à sévères, a fait l'objet d'une extension d'AMM pour y inclure les formes modérées (31).

3.4.1. Dans les formes modérément sévères à sévères

La synthèse méthodique Cochrane citée par la HAS (celle de Mc Shane et al. en 2006) n'incluait que des essais cliniques randomisés (9 essais et 2 000 patients concernés), en double aveugle, comparant la mémantine versus un placebo (51). La durée de chacun de ces essais ne dépassait pas 6 mois. Les patients étaient atteints de la maladie d'Alzheimer et/ou de démence vasculaire. Intéressons-nous aux essais concernant la maladie d'Alzheimer.

Chez des patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer traités par la mémantine à la dose de 20 mg par jour pendant 6 mois, seules deux des trois études reprises dans la synthèse méthodique ont montré un bénéfice statistiquement significatif sur les fonctions cognitives (2.97 points sur le SIB-score allant de 0 à 100), sur le fonctionnement journalier (1.27 point sur l'ADCS-ADLsev, échelle qui compte 54 points), sur les problèmes psycho-comportementaux (2.76 points sur le NPI, échelle qui compte 144 points). Concernant l'état global du patient, l'amélioration au score CIBIC-plus n'atteint pas un point sur un total de 7 (0.28 point au score CIBIC-plus sur un total de 7 avec IC 95% : 0.15 à 0.41, $p < 0.0001$).

Selon les critères de la FDA et de l'Agence européenne du médicament, les scores obtenus permettent de dire que ces patients ne sont pas cliniquement répondeurs (cf chapitre 3.2.3).

En outre, les essais cliniques randomisés en double aveugle, et ceux inclus dans la synthèse Cochrane sus-décrite, n'ont pas montré de différence entre la mémantine et le placebo pour la mortalité et le report de l'institutionnalisation (36). Il n'y a pas eu d'amélioration fonctionnelle cliniquement significative avec la mémantine, en comparaison du placebo. Ces essais étaient courts (6 mois en moyenne) et leurs conclusions de faible niveau de preuve (biais méthodologiques et/ou résultats non statistiquement significatifs).

3.4.2. Dans les formes modérées de la maladie d'Alzheimer

La synthèse méthodique Cochrane de Mc Shane et al., mentionnée dans le chapitre 3.4.1 a répertorié les trois études (non publiées) réalisées chez des patients atteints d'une forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer. Elle a montré après 6 mois :

- une amélioration cognitive moyenne de 0.99 point sur l'échelle ADAS-cog (IC 95% de 0.2 à 1.8 ; $p=0.01$) qui compte 70 points au total ; il faut une amélioration du score d'au moins 4 points pour que les patients soient considérés comme cliniquement répondeurs.
- une amélioration clinique globale de 0.13 point sur l'échelle CIBIC-plus (IC 95% de 0.01 à 0.25 ; $p=0.03$) ; il faut un point d'amélioration à cette échelle pour que les patients soient considérés comme cliniquement répondeurs.
- le traitement par mémantine n'a eu aucun effet sur le comportement et le fonctionnement journalier.

Aucune autre étude n'a permis de conclure à une efficacité quelle qu'elle soit, de la mémantine dans cette indication (52). La HAS ne dit d'ailleurs pas autre chose dans son argumentaire et ce point-là ne fait pas l'objet de polémique.

3.5. Les publications concernant la tolérance des anti-Alzheimer

3.5.1. Toxicité des médicaments anticholinestérasiques

Les médicaments anticholinestérasiques ont des effets indésirables essentiellement cholinergiques (53).

- Effets indésirables digestifs :

Ils sont fréquents et dose-dépendants : nausées, vomissements, anorexie, diarrhées, douleurs abdominales et dyspepsie.

Les troubles digestifs sont parfois sévères : en 2006, l'agence européenne du médicament (l'EMA) fait état de trois cas de rupture de l'œsophage liés à des vomissements sévères induits par la rivastigmine. Ce type d'effet indésirable avait déjà été rapporté par la revue Prescrire en 2001.

- Effets indésirables neurologiques :

Sensations vertigineuses, tremblements, céphalées, somnolences et insomnies, symptômes extrapyramidaux, convulsions, troubles psychiatriques à type de dépression, hallucinations, agitation, agressivité et confusion ont été rapportés.

- Incontinences urinaires et troubles de la thermorégulation :

Les troubles de la thermorégulation peuvent entraîner une déshydratation, en particulier en cas de canicule (hypersudation par effet anticholinergique).

- Effets indésirables cardiaques potentiellement mortels :

En 2003, la revue Prescrire rapportait les données du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Rennes : des cas de malaises ou de pertes de connaissance étaient rapportés sous donépézil et rivastigmine (anticholinestérasiques), plus fréquemment en début de traitement ou lors d'une association avec un antiarythmique (53).

En 2005, l'Afssaps fait état d'une surmortalité sous galantamine (Reminyl[®]) (5). Deux essais cliniques, d'une durée de deux ans, chez 2 048 patients ayant une altération modérée de la fonction cognitive, ont révélé un nombre de décès plus élevé sous galantamine que sous placebo : 15 décès versus 5 ($p < 0.05$) sans efficacité supérieure à celle du placebo. La cause du décès a souvent été cardiovasculaire (54). Ces résultats convergent avec ceux de l'étude AD2000 dans laquelle les décès ont été plus fréquents sous donépézil (63 décès sous donépézil versus 50 sous placebo ; $p = 0.08$) (42).

En 2006, le CRPV d'Angers a recensé dans la base française de pharmacovigilance des effets indésirables potentiellement mortels en rapport avec l'ensemble des anti-Alzheimer (55). 52 cas correspondaient aux critères de recherche avec un âge médian de 80 ans (extrêmes : 58-93 ans) : 20 cas concernaient le donépézil, 13 la rivastigmine, 9 la galantamine et 10 la mémantine. La posologie journalière était mentionnée dans 70% des cas. Les effets indésirables cardiovasculaires étaient les plus fréquents (21 cas). Des troubles de la conduction cardiaque ou une bradycardie (9 cas sur 21) ont été rapportés, principalement avec les anticholinestérasiques. Un médicament potentiellement dépresseur myocardique était présent dans 5 cas sur 9 (inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque, bêtabloquants, amiodarone). La mortalité totale dans cette étude, toutes causes confondues, était de 27 patients sur les 52 cas notifiés. Les auteurs ajoutent que, bien qu'il existe un biais probable de notification, le nombre de décès est très important. La fréquence des facteurs de risque cardiovasculaires est particulièrement élevée parmi les décès (86%). Onze sur 27 étaient liées à des causes cardiaques.

En février 2008, la revue Prescrire rapporte les notifications d'effets indésirables du donépézil par le système allemand de pharmacovigilance : le rapport publié en octobre 2007 fait état de 245 notifications concernant le donépézil dont 133 sont des troubles cardiaques (29 syncopes, 11 blocs atrio-ventriculaires, 6 arrêts cardiaques) (56). Les recommandations de la HAS n'en font pas mention.

En 2009, les effets indésirables cardiaques graves se confirment mais aucune mention n'en est faite sur le site de la HAS, ne serait-ce qu'en annexe de la recommandation étudiée. Une étude de cohorte révèle ainsi un risque accru de syncopes, de bradycardies, ainsi qu'une augmentation du nombre de poses de pace-

makers et de fractures de la hanche chez les patients traités par des anticholinestérasiques (57).

- Des interactions médicamenteuses dangereuses :
 - Addition d'effets indésirables extrapyramidaux et surmortalité de cause cardiovasculaire avec les neuroleptiques.
 - Aggravation du risque de troubles du rythme et de la conduction cardiaque avec des médicaments bradycardisants ou dépresseurs de la conduction (bétabloquants, inhibiteurs calciques), des médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointe (antiarythmiques, neuroleptiques, etc.)
 - Interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs des isoenzymes 3A4 et 2D6 du cytochrome P450, pouvant aboutir à des accumulations dans le sang et in fine à une augmentation de leurs effets indésirables.

3.5.2. Toxicité de la mémantine

La mémantine a des effets dopaminergiques et atropiniques (53).

- Effets indésirables essentiellement neuropsychiatriques : hallucinations, sensations vertigineuses, céphalées, convulsions.
- Des décès, notamment d'origine cardiaque ont été rapportés avec la mémantine.
- Interactions médicamenteuses :
 - Addition d'effets neuropsychiques, atropiniques et convulsivants avec les médicaments dopaminergiques et atropiniques.
 - Les médicaments néphrotoxiques (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, entre autres) et alcalinisants urinaires diminuent l'élimination rénale de la mémantine.

3.5.3. Une sous-notification particulière est probable

La démence réduit le signalement des effets indésirables médicamenteux. En effet, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont en général âgés, et leur déficit cognitif peut être important. Ils ont donc plus de difficulté à verbaliser leur plainte, à mémoriser leurs troubles et à collaborer lors de l'examen clinique. De plus, les effets indésirables de ces médicaments sont souvent proches des symptômes de la maladie d'Alzheimer, notamment en ce qui concerne les effets cardiovasculaires, chez des patients dont les comorbidités cardiovasculaires sont fréquentes à cet âge.

Le recueil des effets indésirables est donc difficile chez ces patients atteints de troubles de la compréhension et de la communication. Mais il existe en plus une habitude sous-déclaration des effets indésirables par les médecins. En effet, leur taux de notification est extrêmement faible, variant de 0 à 14% selon les études et les pays (58).

Les chiffres annoncés des effets indésirables précédemment décrits sont, en tout état de cause, bien en deçà de la réalité. Il est alors très probable que la toxicité de ces médicaments soit largement sous-estimée par le corps médical.

3.6. Anti-Alzheimer : une balance bénéfices-risques défavorable

Au terme de cette revue de littérature, nous ne pouvons que conclure à une **absence d'efficacité clinique tangible, pour des effets indésirables graves et potentiellement mortels**. Rien ne paraît donc justifier leur utilisation en l'absence de nouvelle donnée de bon niveau de preuve, pas même un rôle structurant supputé et non argumenté. Un placebo ne pourrait-il d'ailleurs pas tenir ce rôle ?

3.7. Le coût de ces traitements

La HAS ne nous livre pas d'analyse des coûts globaux de l'ensemble de ces traitements. L'Inserm non plus.

Une recherche par Internet se révèle rapidement infructueuse. Il faut alors se faufiler dans les méandres du site internet de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) pour trouver une base de donnée statistique sur le médicament, nommée Medic'AM (59). Il s'agit d'un document Excel téléchargeable en ligne permettant de visualiser les remboursements de tous les médicaments mis sur le marché en France, année par année. De prime abord, la présentation de ce tableau rebute puisque ces médicaments ne sont classés ni par ordre alphabétique, ni par famille pharmaceutique.

Pour connaître le remboursement (et donc le coût) de telle ou telle classe thérapeutique pour l'Assurance Maladie des travailleurs salariés, année par année, molécule par molécule, il faut s'approprier le fonctionnement du logiciel Excel et trier soi-même ces données. Le tri peut par exemple se faire en fonction du code ATC¹³ attribué à chaque classe médicamenteuse.

Concernant les anti-Alzheimer, plus d'un milliard d'euros ont été dépensés entre 2004 et 2009 par la seule Assurance Maladie des travailleurs salariés. La reconstitution claire et intelligible des données Medic'AM pour la période précitée, concernant les anti-Alzheimer, est fournie en annexe (ANNEXE 2).

Les données SNIIR-AM (Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) permettent d'avoir une évaluation plus juste du coût des remboursements médicamenteux pour la Sécurité Sociale puisqu'elles concernent l'ensemble des régimes français de l'Assurance Maladie. Ces données sont confidentielles et il n'est pas possible d'en être informé sans demande d'autorisation préalable dûment justifiée. En pratique, un groupe restreint de personnes peut les exploiter : représentants de l'Etat, représentants nationaux de syndicats médicaux, chercheurs, etc. Un contact, qui tient à rester anonyme, a permis, dans le cadre de ce travail de thèse, la transmission de certains chiffres du SNIIR-AM concernant les anti-Alzheimer.

Les données du SNIIR-AM sur le coût des anti-Alzheimer corroborent (à la hausse) les données Medic'AM : **plus d'un milliard d'euros ont été dépensés en quatre ans (période 2006-2009), soit une moyenne de 250 millions d'euros par an** (ANNEXE 3).

¹³ La classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) s'applique à chaque spécialité pharmaceutique. L'ATC de référence d'une spécialité pharmaceutique figure dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Il est régulièrement mis à jour par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Ce milliard d'euros, dépensé uniquement pour les remboursements de ces molécules¹⁴, est à mettre en parallèle avec le milliard d'euros prévu pour financer le volet médico-social du plan Alzheimer 2008-2012 (cf chapitre 1.1).

4. Des recommandations litigieuses sur la forme, et scientifiquement mal fondées

Sur la forme, le guideline de la HAS est critiquable en ce sens que la synthèse, la recommandation proprement dite et les conclusions de l'argumentaire ne reflètent pas les données présentées dans le corps de texte de l'argumentaire. Les deux premiers documents sont pourtant les plus lus par les médecins qui, en pratique, ont peu de temps à consacrer à la lecture d'un argumentaire d'une centaine de pages.

De plus, les propositions de la HAS ne font pas l'objet d'une graduation (recommandation de grade A, B ou C), ce qui empêche le lecteur d'identifier le niveau de preuve scientifique de chacune de ces propositions (ANNEXE 1).

Il n'y a, par ailleurs, aucun index bibliographique (ni dans la synthèse, ni dans la recommandation proprement dite, ni dans l'argumentaire). Les preuves apportées ne sont donc pas vérifiables.

Sur le fond, les recommandations de la HAS prônent l'utilisation systématique des anti-Alzheimer tout en reconnaissant la faiblesse des preuves d'une efficacité clinique tangible, et omet de dire les risques graves des traitements anti-Alzheimer. Les données de la science prouvent quant à elles une balance bénéfices-risques clairement défavorable pour ces médicaments. Pourquoi un tel écart ?

Item, deux études de taille ont été oubliées. L'une (l'étude AD2000) a été réalisée indépendamment des firmes pharmaceutiques et est la seule des études randomisées en double aveugle qui évalue un critère primaire clinique pertinent (le retard de l'institutionnalisation), et ce sur une durée prolongée (3 ans). L'autre est la synthèse méthodique publiée en 2005 dans le BMJ. L'une comme l'autre étaient en défaveur du traitement médicamenteux. Pourquoi ces études n'ont-elles pas été abordées ?

¹⁴ Pour prendre la mesure réelle du coût de ces molécules, il faudrait également prendre en compte le coût des consultations et des hospitalisations induites par iatrogénie.

Il est tout aussi étonnant d'observer que le coût exorbitant de ces traitements (plus d'un milliard d'euros entre 2006 et 2009) n'ait pas été mentionné une seule fois par les experts de la HAS, quand on sait le déficit record de la Sécurité Sociale¹⁵ (60). Ces centaines de millions d'euros annuelles ne pourraient-elles pas profiter à l'optimisation d'un bon accompagnement psychosocial, visant à maintenir l'autonomie du patient, à améliorer sa qualité de vie et celle de son entourage ?

Dès lors, il paraît licite de dire que le guide de pratique clinique de la HAS « maladie d'Alzheimer », publié en 2008, ne reflète pas les connaissances scientifiques existantes au moment de son élaboration.

¹⁵ Au 30 juin 2008, la dette cumulée de la Sécurité Sociale (la « dette sociale ») s'élevait à 107.6 milliards d'euros. Le déficit annuel est de 10 milliard d'euros, en moyenne, depuis 2003.

III. GLITAZONES ET GUIDE « DIABETE DE TYPE 2 »

1. Introduction

Le 03 novembre 2010, les spécialités antidiabétiques orales à base de rosiglitazone, Avandia° et Avandamet° (laboratoire GlaxoSmithKline), sont retirées du marché français. Ce retrait fait suite aux recommandations de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui a conclu que le rapport bénéfices-risques de la rosiglitazone était défavorable en raison de l'augmentation du risque cardiovasculaire. Selon l'Afssaps, « *il ne faut donc plus prescrire de médicament contenant de la rosiglitazone et revoir absolument dans les prochains jours les patients qui seraient encore sous traitement afin de réévaluer leur prise en charge médicamenteuse.* » L'Afssaps avait déjà demandé, en septembre 2010, aux médecins de ne plus établir ou de ne pas renouveler d'ordonnance pour Avandia° et Avandamet°, les deux seules spécialités commerciales contenant de la rosiglitazone en France. Environ 110 000 patients étaient traités par rosiglitazone, dont un tiers avec Avandia° et deux tiers par Avandamet°(61).

La rosiglitazone appartient à la famille thérapeutique des thiazolidinediones (alias glitazones) qui compte également la pioglitazone, toujours autorisée à la vente. Les glitazones sont venues agrandir la palette des antidiabétiques oraux (ADO) déjà existants (metformine, sulfamides hypoglycémiant, glinides et inhibiteurs des alpha-glucosidases) et ont été commercialisées au cours de ces dix dernières années, seules ou en association à doses fixes avec la metformine (62) :

- Rosiglitazone seule en 2002 (Avandia°) et associée à la metformine en 2004 (Avandamet°). Ces deux spécialités étaient commercialisées par la firme GlaxoSmithKline (GSK).
- Pioglitazone seule en 2002 (Actos°) et associée à la metformine depuis 2007 (Competact°). Ces deux noms commerciaux appartiennent à la firme Takeda.

Ces médicaments ont fait le bonheur de l'industrie pharmaceutique représentant à eux seuls, en 2007, plus de 50% du chiffre d'affaires mondial des antidiabétiques oraux (63) :



Données IMS-Health¹⁶ (iconographie retranscrite avec l'aimable autorisation du Formindep[®])

En 2008, le collectif Formindep s'interrogeait en ces termes : « *les médicaments antidiabétiques les plus vendus au monde sont-ils bien ceux qui sont le plus profitables à la santé des patients ?* » Le Formindep concluait par la négative, en tenant compte des connaissances scientifiques du moment (63). Pourtant, le retrait du marché de la rosiglitazone (Avandia[°] et Avandamet[°]) n'intervient que fin 2010, et la pioglitazone est toujours sur le marché.

Dans le cadre de cette maladie « de société » qu'est le diabète de type 2, qualifiée d'« épidémique » pour sa prévalence et son incidence grandissantes dans tous les pays du globe, l'arrêt de commercialisation pour des raisons de toxicité majeure d'un médicament antidiabétique oral aussi largement prescrit que la

¹⁶ IMS-Health est le spécialiste mondial de l'analyse de l'information destinée à l'industrie pharmaceutique. Il réalise ses analyses à partir de données relatives aux prescriptions, aux ventes et à la promotion des produits pharmaceutiques.

rosiglitazone, ne peut que susciter l'inquiétude des nombreux patients diabétiques et l'incrédulité des professionnels de santé soucieux de soins de qualité.

Dans ce contexte, il paraît logique de questionner le ou les rapports des organismes officiels en charge de la protection sanitaire des populations, traitant de la question des stratégies thérapeutiques à adopter en cas de diabète de type 2.

En 2006, ces médicaments ont fait l'objet des attentions de l'Afssaps et de la HAS, qui ont rédigé conjointement un guide intitulé « Recommandation pour la Pratique Clinique : prise en charge du diabète de type 2. » Ce guide de pratique clinique est disponible sur les sites respectifs de ces deux autorités sanitaires (16).

Comment ce guide de pratique clinique a-t-il traité le sujet des glitazones ? Quels étaient leurs bénéfices ? Leurs risques ? Leur balance bénéfices-risques était-elle énoncée clairement ? Pouvait-elle l'être à l'aune des données acquises de la science, au moment de la rédaction du guide ? Ces recommandations ont-elles été mises à jour ou associées à des annexes en fonction de l'évolution éventuelle des données scientifiques depuis 2006 ? In fine, les praticiens et leurs patients peuvent-ils avoir confiance en ce guide ? Les praticiens peuvent-ils argumenter leur pratique passée et présente de prescription auprès de leurs patients, leurs pairs ou leurs éventuels juges, par le truchement de la légitimité officielle que confèrent les deux institutions sanitaires publiques en charge de cette RPC ?

2. Recommandations de la HAS et de l'Afssaps

La *Recommandation pour la Pratique Clinique*, éditée en novembre 2006, a consisté en la rédaction d'une synthèse méthodique des données de la science recouvrant la période 1995-2005. Trois documents sont en ligne sur la même page internet : une synthèse, la recommandation proprement dite et un argumentaire (16).

Non sans avoir interpellé les professionnels de santé sur le nombre croissant de diabétiques de type 2 dans nos contrées caucasiennes (plus de 21 millions en Europe et environ 2 millions de patients en France) et sur les complications cardiovasculaires qui en découlent (principale cause de décès des patients atteints de diabète de type 2), la HAS et l'Afssaps promeuvent dans ce guide de pratique

clinique, la (ou les) stratégie(s) médicamenteuse(s) optimale(s) à suivre en cas de diabète de type 2 non amélioré par les seules mesures hygiéno-diététiques.

Pour les raisons citées dans le chapitre précédent, seule sera détaillée la place des glitazones dans la stratégie globale de prévention des complications du diabète de type 2.

2.1. Les objectifs du traitement selon la HAS et l’Afssaps

Selon la synthèse, la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 vise à « *normaliser la glycémie et à corriger l’ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire amendables* », dans le but de prévenir et traiter la microangiopathie et la macroangiopathie diabétiques. Cette recherche de la normalisation glycémique est « *définie par une **hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieure à 6.5%***. »¹⁷. La recommandation proprement dite ajoute que cette assertion (recommandation de grade B) se fonde sur l’étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) dont une des principales informations est « *la démonstration du rôle délétère de l’hyperglycémie et du bénéfice des traitements hypoglycémiants* » (64).

La prise en charge est hygiéno-diététique et médicamenteuse.

Bien que nous fassions des glitazones le sujet numéro un du décryptage de ces recommandations sur le diabète de type 2, il serait difficile de ne pas évoquer, ne serait-ce qu’en quelques lignes, l’ensemble de la panoplie « antidiabétique » mise à disposition pour lutter contre l’évolution défavorable de cette maladie chronique. En voici donc un rapide tour d’horizon.

¹⁷ Il est aujourd’hui avéré que viser un objectif d’hémoglobine glyquée à 7% est préférable à l’obtention d’une hémoglobine glyquée à 6.5% (Prolongation de l’étude UKPDS, études ACCORD, ADVANCE et VDT). Mais nous garderons le chiffre de 6.5% avancé par le guide de pratique de la HAS, pour les besoins de cette thèse.

2.2. Les traitements antidiabétiques

2.2.1. Les antidiabétiques oraux (ADO) (64, 65)

La metformine (classe thérapeutique des biguanides) est le seul antidiabétique oral à avoir fait la preuve, en monothérapie, d'une réduction de la mortalité cardiovasculaire (par réduction des complications macrovasculaires et des complications microangiopathiques) dans le diabète de type 2. Les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs. Les acidoses lactiques sont très graves mais exceptionnelles, et résultent souvent de prescriptions inappropriées ou de non respect des contre-indications (insuffisance rénale, etc.)

Les sulfamides hypoglycémiants (glibenclamide, chlorpropamide et glipizide) ont également le privilège de faire partie des médicaments hypoglycémiants ayant la faculté d'avoir un bénéfice clinique puisque diminuant les complications microvasculaires rénales et oculaires, au prix d'hypoglycémies parfois sévères souvent plus graves et plus prolongées que celles observées sous insuline.

Les inhibiteurs des alphaglucosidases et les glinides ont peu d'effets indésirables graves (hypoglycémies pour les premiers, troubles digestifs bénins pour les seconds) mais n'ont jamais démontré une quelconque efficacité clinique. Ce sont simplement des hypoglycémiants. Parmi les ADO disponibles, il convient donc de préférer la metformine et les sulfamides hypoglycémiants.

Les glitazones sont abordées au chapitre 2.3.

2.2.2. L'insulinothérapie

Elle diminue au long cours la survenue des complications microangiopathiques oculaires et rénales au prix d'hypoglycémies. Compte tenu des contraintes qu'elle impose (injections, éducation, etc.), elle est bien souvent prescrite en seconde intention en cas d'inefficacité ou de contre-indications des antidiabétiques oraux.

2.3. Quid des glitazones (thiazolidinediones) ?

2.3.1. Les bénéfiques

2.3.1.1. La synthèse

Les glitazones « ont fait la preuve de leur effet hypoglycémiant en monothérapie (diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1%), ainsi qu'en bithérapie, en association à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiants, et enfin en trithérapie (metformine+insulinosécréteur+glitazone). »

2.3.1.2. La recommandation proprement dite

Selon la recommandation, les seules données dans la littérature sur la capacité des glitazones à prévenir ou à stabiliser les complications du diabète sont issues de l'étude PROactive, réalisée chez des patients diabétiques en prévention cardiovasculaire secondaire : « *PROactive ne permet pas de conclure à un bénéfice de la pioglitazone en matière de morbidité cardiovasculaire ischémique dans la mesure où il n'y a pas de différence significative pour le critère principal de jugement prenant en compte la mortalité toutes causes confondues et l'ensemble des événements cardiovasculaires majeurs et les gestes de revascularisation.* »

2.3.1.3. L'argumentaire

Les essais cliniques décrits dans l'argumentaire, concernant les glitazones en monothérapie, sont la plupart du temps des essais à courts termes (16 à 26 semaines) et sur de petits effectifs (entre 37 et 252 sujets). Les autres caractéristiques de ces études (comparatives ou non, randomisées ou non, faites en double aveugle ou non, etc.) ne sont pas mentionnées dans ce guide. Ces études révèlent simplement que les glitazones seules, versus placebo, diminuent l'hémoglobine glyquée sur le laps de temps qui vient d'être indiqué. L'efficacité hypoglycémiante est comparable entre rosiglitazone et pioglitazone dans un essai d'une durée de un an.

Les glitazones, en bithérapie ou en trithérapie, associées à d'autres antidiabétiques oraux, ne font pas mieux que les autres bithérapies ou trithérapies n'incluant pas de glitazones.

Il n'y a pas de données sur la capacité de la rosiglitazone et de la pioglitazone à prévenir ou stabiliser la microangiopathie.

L'étude PROactive est un essai comparant la pioglitazone versus placebo chez des patients diabétiques en prévention cardiovasculaire secondaire, incluant plus de 5 000 patients suivis en moyenne pendant 3 ans. Il faut se rapporter à la référence bibliographique *n° 17 quarto*, pour glaner le caractère randomisé de cet essai (66).

L'argumentaire rapporte que la pioglitazone a montré, dans cette étude, un bénéfice sur l'équilibre glycémique (critère intermédiaire). Mais il ne dit pas un mot sur le critère de jugement principal pourtant cité dans la recommandation proprement dite (*« la mortalité toutes causes confondues et l'ensemble des évènements cardiovasculaires majeurs et les gestes de revascularisation »*).

En revanche, l'argumentaire précise *« la différence significative de 16% en faveur de la pioglitazone sur le critère secondaire regroupant mortalité toutes causes, IDM non fatals et AVC fait l'objet d'une évaluation de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). »*

Il convient de noter que l'argumentaire n'est pas complet dans la description des faits scientifiques, puisque le critère de jugement principal (critère clinique) est omis, au profit de la mise en avant d'une différence significative sur un critère de substitution (hémoglobine glyquée) et d'une différence clinique sur le critère secondaire composite.

2.3.2. Finalement, que retenir des bénéfiques ?

Les trois documents sont cohérents pour dire que les glitazones sont de bons « hypoglycémiants », mais la synthèse oublie de dire que ces traitements n'ont pas démontré d'efficacité clinique sur de bons niveaux de preuve. En effet, seuls la metformine, les sulfamides hypoglycémiants et l'insuline ont démontré leur efficacité sur des critères forts, c'est-à-dire cliniquement significatifs (capacité à prévenir ou à stabiliser les complications du diabète).

L'argumentaire manque de pertinence dans la présentation des résultats de l'étude PROactive (cf supra).

2.3.3. Les risques présentés par la HAS

2.3.3.1. La synthèse

La synthèse énonce que les glitazones ne peuvent induire d'hypoglycémie par elles-mêmes, mais :

- L'insuffisance cardiaque et les antécédents d'insuffisance cardiaque (classe I à IV) constituent une contre-indication formelle.
- Il existe des observations d'œdèmes maculaires survenus ou aggravés sous rosiglitazone et pioglitazone.
- Des modèles expérimentaux chez le rat ont montré la survenue de tumeurs de la vessie avec la pioglitazone, de tumeurs du côlon avec la rosiglitazone, et d'hypertrophies cardiaques avec la pioglitazone et la rosiglitazone.

2.3.3.2. La recommandation précise les risques

- La prise de poids moyenne chez les patients traités par glitazones au cours des essais cliniques est de 2 à 4 kg mais peut être plus importante.
- Œdèmes par rétention hydrosodée rapportés chez 3 à 9% des patients.
- Dans l'étude PROactive, il a été noté une augmentation significative de décompensations cardiaques, notamment celles conduisant à une hospitalisation.
- Risque de rétention hydrosodée et donc d'insuffisance cardiaque pouvant être accru en association avec l'insuline : cette association est donc contre-indiquée.

- Œdèmes maculaires survenus ou aggravés sous rosiglitazone et pioglitazone.
- La survenue de tumeurs de la vessie, de tumeurs du côlon et d'hypertrophie cardiaque chez le rat, est rappelée comme dans la synthèse.

2.3.3.3. L'argumentaire

- Concernant les risques d'insuffisance cardiaque :
 1. Une étude de cohorte (33 544 patients dont 5 441 traités par glitazone) a montré aux Etats-Unis une incidence cardiaque au bout de 40 mois (8.2% chez les patients traités par glitazone versus 5.3% pour les patients traités par d'autres ADO).
 2. Dans l'étude PROactive (5 238 patients), 11% des patients dans le groupe pioglitazone ont présenté une insuffisance cardiaque versus 8% dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de différence dans le groupe pioglitazone versus placebo sur la survenue de décès par insuffisance cardiaque. Notons ici qu'il faut encore rester prudent puisqu'il ne s'agit pas de données de pharmacovigilance et que les essais ne sont en général pas conçus pour le recueil des effets indésirables médicamenteux (12).
- Les essais cliniques « n'ont pas mis en évidence d'hépatotoxicité de la rosiglitazone ni de la pioglitazone » mais quelques cas isolés d'« atteintes hépatiques » ont été publiés, d'après la HAS et l'Afssaps. Qu'il soit permis au lecteur de ne pas comprendre que les « atteintes hépatiques » sont différentes de l'« hépatotoxicité » en l'absence de précision de la part des rédacteurs de cet argumentaire.
- Des cas d'œdèmes maculaires bilatéraux avec baisse de l'acuité visuelle chez des patients traités par rosiglitazone et pioglitazone ont été publiés. L'Afssaps a, quant à elle, publié en janvier 2006 vingt huit cas de survenue ou d'aggravation d'œdème maculaire chez des patients recevant de la rosiglitazone.

2.3.4. Pas d'évaluation de la balance bénéfices-risques de la part de la HAS et de l'Afssaps

Il n'y a pas d'analyse explicite de la balance bénéfices-risques des glitazones. Pour ce faire, la HAS et l'Afssaps ont besoin « *d'études visant à mieux apprécier leur rapport bénéfices-risques* » (p 17 de la recommandation proprement dite). Quant au risque carcinogène au long cours, les autorités de pharmacovigilance et l'Afssaps s'y « *intéressent* ».

2.3.5. Balance bénéfices-risques des glitazones

D'après les propres informations tirées de l'ensemble des documents mis en ligne (synthèse, recommandation proprement dite et argumentaire), les glitazones n'ont pu démontrer une quelconque efficacité clinique tangible chez des patients dont la maladie est chronique et aux complications dramatiques (mortalité, IDM, AVC, insuffisances rénales, cécité, etc.) ; seuls des critères intermédiaires biologiques ont été améliorés et démontrés à l'aide d'essais cliniques de petites tailles et de courtes durées. A contrario, les effets indésirables peuvent être graves (insuffisances cardiaques, œdèmes maculaires) et/ou sont insuffisamment évalués (risque carcinologique chez l'animal) pour des molécules très récemment commercialisées (2002) au moment de la parution de ce guide (2006). Qui plus est, d'autres traitements (metformine, sulfamides hypoglycémisants et insulinothérapie) ont un recul d'utilisation plus long, et ont prouvé leurs bénéfices sur des critères cliniques pertinents via une étude au long cours (l'étude UKPDS avec un suivi de 10 ans).

A la lecture des preuves disponibles, il semble possible de conclure à un rapport bénéfices-risques défavorable. Dès lors, il est licite de penser que les glitazones ne peuvent trouver leur place dans une quelconque stratégie thérapeutique.

2.3.6. Les recommandations de la HAS et de l'Afssaps sur la stratégie thérapeutique antidiabétique

La stratégie thérapeutique, proposée par les experts en charge du guide de pratique clinique « diabète de type 2 », est résumée dans le tableau ci-dessous, inscrit dans la recommandation proprement dite :

Etapes thérapeutiques	Traitements
Etape 1 Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	- Réduction des graisses alimentaires, des sucres raffinés et de l'alcool - Intervention d'un diététicien et éducation si nécessaire - Activité physique : 3 h par semaine au moins
Etape 2 Monothérapie initiale + MHD hiérarchisé selon le rapport bénéfice/risque :	- Metformine en 1^{ère} intention : seuil de prescription 6% - IAG* : si metformine mal tolérée ou contre-indiquée et hyperglycémie post-prandiale - seuil de prescription 6% - Insulinosécréteurs : si hyperglycémie plus marquée et patient à risque d'hypoglycémie plus faible - seuil de prescription 6,5%
Etape 3 Bithérapie + MHD hiérarchisé selon le rapport bénéfice/risque	- Metformine + insulinosécréteurs en 1^{ère} intention : hyperglycémie plus marquée et patient à risque hypoglycémique plus faible - Metformine + glitazone : si obésité androïde mais moindre recul pour évaluer le rapport bénéfice/risque - Insulinosécréteurs + glitazone si intolérance ou Contre-Indication de la metformine - Metformine + IAG - Insulinosécréteurs + IAG : si glycémie post-prandiale élevée mais moindre efficacité
Etape 4 HbA1c >7% malgré bithérapie et MHD	Trithérapie : metformine + insulinosécréteurs + glitazone ou Insuline + metformine +/- autres ADO* <u>sauf glitazone</u>
Etape 5 HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD	Insulinothérapie + metformine +/- autres ADO <u>sauf glitazone</u>

IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases
ADO : antidiabétiques oraux

ETAPES THERAPEUTIQUES, tableau 4, page 25 de la recommandation

Ainsi, les glitazones sont recommandées en association avec d'autres antidiabétiques oraux¹⁸ :

- en bithérapie si l'HbA1c > 6.5% malgré une monothérapie adaptée,
- ou en trithérapie si l'HbA1c > 7% malgré bithérapie bien menée.

Les glitazones ne doivent pas être utilisées lorsque l'HbA1C dépasse 8%.

¹⁸ L'AMM des glitazones exclut leur utilisation en monothérapie.

De facto, toutes les personnes ayant une HbA1C entre 6.5% et 8% étaient susceptibles d'être mises sous traitement par rosiglitazone¹⁹, et sont susceptibles de se voir prescrire la pioglitazone.

Seul bémol, la bithérapie par association metformine + glitazone, recommandée plus spécifiquement en cas d'obésité, est annotée de l'inscription « *moins de recul pour évaluer le rapport bénéfice/risque.* »

L'encadré « étape 4 » présente deux options (cf tableau précédent) : celle évoquant la trithérapie orale utilisant les glitazones est en première ligne de cet encadré. Cette présentation ne permet pas de rendre compte du corps de texte de la recommandation proprement dite (dans son chapitre « stratégie thérapeutique pour obtenir la normalisation glycémique », page 22) qui stipule que l'association « metformine + insulinosécréteurs + glitazone » n'est pas évaluée sur la durée, et précise qu'il s'agit d'un accord professionnel. Rappelons qu'un accord professionnel correspond à une recommandation de grade C, donc à un faible niveau de preuve (ANNEXE 1).

Un autre tableau est celui qui est inscrit dans la synthèse du guide de pratique clinique « diabète de type 2 » :

Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	Objectif
HbA1c > 6 %	Etape 1 Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	HbA1c < 6 %
<i>Si malgré étape 1</i> HbA1c > 6% (à la phase précoce du diabète) <i>Si malgré étape 1,</i> HbA1c > 6,5%	Etape 2 MONOTHERAPIE+MHD : Metformine voire IAG MONOTHERAPIE au choix + MHD Metformine ou IAG ou SU ou Glinides	maintenir l'HbA1c < 6.5 %
<i>Si malgré étape 2,</i> HbA1c > 6.5 %	Etape 3 BITHERAPIE + MHD	ramener l'HbA1c < 6.5 %
<i>Si malgré étape 3,</i> HbA1c > 7 %	Etape 4 TRITHERAPIE + MHD ou INSULINE ± ADO + MHD	ramener l'HbA1c < 7 %
<i>Si malgré étape 4,</i> HbA1c > 8 %	Etape 5 INSULINE ± ADO + MHD INSULINE FRACTIONNEE + MHD	ramener l'HbA1c < 7 %

ESCALADE THERAPEUTIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE 2, tableau 3, page 8

MHD= mesures hygiéno-diététiques ; SU = sulfamides hypoglycémiantes ;
IAG= inhibiteurs des alphaglycosidases ; ADO= Antidiabétiques oraux.

¹⁹ Rappelons que la rosiglitazone n'est plus autorisée à la vente depuis novembre 2010.

Ce tableau ne reflète pas les données présentées dans ce guide de pratique clinique, et n'est pas cohérent avec le tableau inscrit dans la recommandation proprement dite :

- Dans l'encadré « étape 3 », aucune mention ne permet de savoir le type de bithérapie à choisir préférentiellement. Il est possible de penser que n'importe quel ADO peut être prescrit, glitazones incluses, et dans n'importe quelle situation.
- Et dans les deux cadres concernant l'étape 4 et l'étape 5, l'inscription « *sauf glitazone* » n'est plus de mise.

Il serait légitime de rétorquer qu'un tableau n'a pas d'intérêt sans le corps de texte qui l'accompagne. Le problème vient du fait qu'une telle iconographie est souvent extraite de son contexte (le corps de texte), pour être utilisée comme aide-mémoire par le soignant ou à des fins promotionnelles. Ce tableau est d'ailleurs repris à l'identique dans le guide médecin ALD n°8– Diabète type 2, édité en juillet 2007, sans aucune explication de texte (67).

S'il ne s'agit pas d'un guide de pratique clinique à proprement parler, un guide médecin ALD est d'une importance capitale pour le praticien et le patient. En effet, la lecture adéquate d'un tel guide par un professionnel de santé optimise les chances du patient d'être correctement pris en charge par l'Assurance Maladie. En outre, il est distribué en version papier (en plus de sa version en ligne) conduisant à faciliter sa lecture et sa mémorisation.

Il semble donc permis de penser que les données omises, dans le tableau inscrit en synthèse de la RPC étudiée, ne sont pas sans conséquence.

In fine, ces *Recommandations pour la Pratique Clinique* inscrivent les glitazones dans la stratégie thérapeutique, alors que les données des études présentées par la HAS et l' Afssaps semblent rendre compte d'une balance bénéfices-risques défavorable.

3. Les données acquises de la science

3.1. Année 2002 : l'évaluation des bulletins indépendants d'information sur le médicament

Voici en 2002 les conclusions de trois revues, toutes membres de l'ISDB²⁰ (68) :

Arznei-Telegramm (Allemagne) : « Avec le nouvel antidiabétique oral *rosiglitazone* (*Avandia*), nous avons affaire, à notre avis, à un médicament préoccupant [...]. Ses risques importants (cardiaques, hépatiques, effet sur le poids) ne sont pas contrebalancés par un intérêt suffisant [...]. Nous ne pouvons pas approuver l'autorisation de mise sur le marché d'un tel produit. »

Pharma Selecta (Pays Bas) : « la *pioglitazone* doit apporter un bénéfice nettement supérieur à celui des traitements existants pour justifier son utilisation et son prix plus élevé. Il n'en est pas question avec les données actuelles sur ce médicament. Pour le moment il n'y a donc pas de place pour la *pioglitazone*. »

La Revue Prescrire (France) : « La commercialisation de la *pioglitazone* et de la *rosiglitazone* est pour le moins prématurée. En dehors d'essais cliniques rigoureux, la *pioglitazone* et la *rosiglitazone* n'ont pas leur place dans la prise en charge du diabète en 2002. [...] Il n'y a aucune raison d'utiliser un de ces médicaments en monothérapie initiale [...]. Lorsqu'une monothérapie par metformine ou sulfamides hypoglycémiantes n'est plus suffisante pour obtenir un contrôle glycémique acceptable, le recours à une bithérapie ou à l'insuline est à envisager. L'association *rosiglitazone* ou *pioglitazone* + metformine ou sulfamides hypoglycémiantes n'a aucun avantage démontré sur une insulinothérapie ou sur l'association metformine + sulfamides hypoglycémiantes. Les glitazones exposent à des effets indésirables parfois graves. [...] Compte tenu des incertitudes importantes qui persistent sur leurs risques à long terme, et de l'existence d'alternatives thérapeutiques mieux évaluées, aucune firme n'aurait dû obtenir de mise sur le marché pour la *rosiglitazone*, ni pour la *pioglitazone*. »

²⁰ L'International Society of Drug Bulletins (ISDB) est un réseau international de bulletins et de revues de thérapeutiques, financièrement et intellectuellement indépendants de l'industrie pharmaceutique. L'ISDB rassemble une cinquantaine de membres dans 35 pays différents. Pour en savoir plus : <http://66.71.191.169/isdbweb/pag/publications.php>

En 2005, l'étude PROactive amène sa contribution dans l'évaluation de la balance bénéfiques-risques des glitazones.

3.2. Année 2005 : l'étude PROactive

En 2002, les glitazones n'avaient pas démontré un avantage clinique réel, en termes de prévention de morbidité ou de mortalité, dans le traitement du diabète de type 2.

Les firmes Takeda et Lilly ont alors financé l'étude PROactive évaluant l'efficacité de la pioglitazone (versus placebo), pour démontrer que cette molécule pouvait diminuer le risque d'incidents et de décès cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 (66). PROactive est un essai clinique multicentrique (19 pays européens concernés) comparatif, randomisé, en double aveugle, pioglitazone versus placebo, portant sur 5 238 patients diabétiques de type 2, âgés en moyenne de 62 ans (67% d'hommes) ayant au moins un antécédent de maladie ischémique. A l'inclusion, 96% des patients étaient déjà traités par un ou plusieurs antidiabétiques oraux (ADO), par de l'insuline, ou par une association des deux (ADO + insuline). Les patients insuffisants cardiaques étaient exclus. L'analyse a été réalisée en intention de traiter. Les deux sponsors étaient tous deux représentés dans le « steering committee²¹ » international, avec droit de vote, ainsi que dans le comité exécutif qui a réalisé l'analyse, l'interprétation des données et l'écriture du manuscrit. Tous les auteurs ont reçu des rétributions des firmes concernées ou en ont été des collaborateurs.

La prépublication du protocole de cette étude avait comme critère de jugement principal, un critère composite large correspondant à la survenue d'un premier évènement indésirable grave parmi les suivants : toute cause de mortalité, infarctus du myocarde non fatal, syndrome coronarien aigu, intervention cardiaque, y compris pontage coronarien, AVC, amputation majeure du membre inférieur au dessus des chevilles, pontage ou revascularisation dans le membre inférieur (69). Précisons ici que choisir un critère composite large, pour critère de jugement principal, est de pertinence discutable, car il peut conduire à surévaluer l'effet d'un médicament versus placebo (12).

²¹ Le « steering committee » est le groupe d'experts qui pilote l'étude, avec notamment les principaux investigateurs.

L'étude débute en avril 2002. Mais alors qu'elle devait durer 4 ans, le Lancet publie les résultats de l'étude stoppée prématurément.

Que dit la conclusion du résumé (abstract) de cette publication ? La pioglitazone réduit le critère composé « *mortalité toute cause, infarctus myocardique non fatal et accident cardiovasculaire* » chez les diabétiques de type 2 ayant un risque cardiovasculaire élevé (66). Mais ce critère composite n'est pas celui décrit dans le protocole d'étude « *toute cause de mortalité, infarctus du myocarde non fatal, syndrome coronarien aigu, intervention cardiaque, y compris pontage coronarien, AVC, amputation majeure du membre inférieur au dessus des chevilles, pontage ou revascularisation du membre inférieur* » (69).

La partie « résultats » de l'abstract montre que le critère composite repris en conclusion, est en fait un critère... secondaire. De plus, ce critère n'était pas décrit dans le protocole d'étude publié en 2004 (il n'a été élaboré que plus tard, en cours d'étude).

La conclusion de l'abstract de **la publication de PROactive présente donc les résultats d'un critère secondaire en lieu et place du critère primaire.**

Procédé d'autant plus singulier que l'on apprend à la lecture du chapitre « résultats » de l'abstract, que **l'effet positif de la pioglitazone est démontré pour le critère combiné secondaire** versus placebo (HR=0.84, IC 95% de 0.72-0.98, p=0.027), mais qu'il n'y a **aucune différence significative entre pioglitazone et placebo pour le critère combiné primaire** (HR=0.90, IC 95%, p=0.095). Lors de l'évaluation d'un critère secondaire, pour considérer une différence comme statistiquement significative, la valeur *p* doit être inférieure à 0.01²² (12, 70).

Les auteurs de l'étude PROactive ont donc présenté sous un jour favorable les résultats décevants de leur étude. Faut-il s'en étonner pour une étude dont les deux sponsors sont présents à toutes les étapes de l'essai (du financement à la rédaction de l'essai) ?

Dans l'argumentaire du guideline de la HAS et l'Afssaps, les experts n'ont pas relevé ces erreurs. Pourquoi ?

Au contraire, ils ont semblé émettre l'hypothèse que la pioglitazone pourrait avoir une efficacité clinique, sous réserve d'une évaluation par l'EMA (cf chapitre 2.3.1.3).

²² Concernant l'évaluation d'un critère primaire, un des indices de significativité statistique est une valeur p < 0.05

3.3. Avec le temps...

Fin 2005, les glitazones n'ont toujours pas d'avantage clinique démontré dans le diabète de type 2. Depuis, aucune autre étude de bon niveau de preuve n'a pu montrer de bénéfices des glitazones sur des critères cliniques.

Par contre, les preuves d'effets indésirables graves augmentent au fil des années...

3.3.1. Fractures osseuses

L'augmentation de l'incidence des fractures chez des patientes traitées au long cours par rosiglitazone a fait l'objet d'un communiqué de la firme GlaxoSmithKline (alias GSK) et de l'Afssaps, en France, en mars 2007, sur la base des résultats de l'étude ADOPT publiée dans le New England Journal of Medicine (NEJM) (72).

L'essai clinique ADOPT (A Diabetes Outcome and Progression Trial) est un essai clinique randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, réalisé chez des patients diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués, et dont la progression du diabète a été suivie sur une durée de 4 à 6 ans (73).

L'objectif principal était de comparer le contrôle glycémique chez 4 360 patients traités par rosiglitazone, metformine et glibenclamide (sulfamide hypoglycémiant) en monothérapie. Des fractures périphériques survenaient significativement plus souvent chez les femmes traitées par rosiglitazone que celles traitées par metformine ou glibenclamide (augmentation chiffrée à environ une fracture supplémentaire pour 100 femmes par an) ; les sites les plus atteints (humérus, mains, poignets, jambes, pieds) étaient différents de ceux associés à l'ostéoporose post-ménopausique. Il n'y avait aucune différence quant aux fractures vertébrales ou aux fractures de la hanche. Chez les hommes, aucune différence n'a été constatée quant à l'incidence des fractures.

En mai 2007, l'Afssaps et la firme Takeda avertissaient du même type de risque avec la pioglitazone (74). L'analyse regroupée d'essais cliniques ayant inclus 15 500 patients, et comparant un groupe de 8 100 patients traités par pioglitazone versus 7 400 dans le groupe contrôle (placebo ou autre antidiabétique), a montré

une augmentation de l'incidence des fractures périphériques chez des femmes traitées au long cours par pioglitazone : 1.9 fracture pour 100 patientes-année (1.9%) dans le groupe pioglitazone versus 1.1 fracture pour 100 patientes-année (1.1%). Soit, là encore, 1 fracture supplémentaire pour 100 femmes par an. Les hommes n'étaient pas concernés par les fractures.

Le mécanisme à l'origine de l'augmentation observée des fractures n'est pas élucidé.

3.3.2. Cancers de la vessie et autres

Selon la recommandation de la HAS et de l'Afssaps, des études chez les rats ont montré des cancers du côlon avec la rosiglitazone et des cancers de la vessie avec la pioglitazone (16).

Selon une synthèse de la Food and Drug Administration (FDA), des études sur 2 ans chez des rats et des souris ont montré des tumeurs sur des sites multiples, parfois bénignes, parfois malignes, la pioglitazone ayant entraîné des cancers de la vessie et des léiomyosarcomes, et la rosiglitazone des lipomes (75).

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) états-unien de la pioglitazone (Actos[®]), dans deux essais d'une durée de 3 ans, pioglitazone versus glibenclamide (sulfamide hypoglycémiant) ou versus placebo, 16 cas de cancer de la vessie ont été recensés pour 3 656 patients sous pioglitazone (0.44%) versus 5 cas pour 3 679 patients (0.14%). Après avoir exclu les patients exposés depuis moins de 1 an au moment du diagnostic du cancer de la vessie, l'incidence reste nettement plus élevée sous pioglitazone : 0.16% versus 0.05% (75).

3.3.3. Œdèmes maculaires

Les symptômes d'œdèmes maculaires sont une vision floue ou déformée, une diminution de la sensibilité aux couleurs et une difficulté d'adaptation à l'obscurité. Un œdème chronique ou de multiples récurrences peuvent altérer la vision centrale.

En janvier 2006, la firme GSK a fait état de 28 observations de survenue ou d'aggravation maculaire liée à la rosiglitazone (Avandia[®]). Des oedèmes

périphériques étaient souvent associés. Ces informations sont reprises correctement dans l'argumentaire de la recommandation professionnelle de la HAS et l'Afssaps. Dans la moitié des cas, l'œdème est apparu dans les six premiers mois de prise de rosiglitazone. Dans 10 cas, une insuline était associée.

Des cas d'œdèmes maculaires ont été aussi notifiés par l'agence européenne du médicament (l'EMA) la même année (76).

L'œdème maculaire est déjà une complication du diabète. Ne pas évoquer le médicament dans ce contexte est possible et contribue sans doute à sous-évaluer les données de pharmacovigilance.

3.3.4. Hépatotoxicité

La rosiglitazone et la pioglitazone sont susceptibles de provoquer des hépatites, parfois graves (68). Bien que la fréquence de cette hépatotoxicité soit difficile à estimer, ces cas semblent plus rares qu'avec la troglitazone, molécule retirée du marché mondial en 1997 du fait d'atteintes hépatiques mortelles. Ainsi, la revue *Prescrire* s'interrogeait en ces termes : « *La pioglitazone et la rosiglitazone sont-elles moins hépatotoxiques que la troglitazone ? C'est probable mais il est possible aussi que les précautions d'emploi, en particulier la surveillance périodique des transaminases, aient contribué à limiter le nombre d'hépatites graves* » (77).

3.3.5. Insuffisances cardiaques, infarctus du myocarde et décès

3.3.5.1. Les risques d'insuffisances cardiaques

Les risques accrus d'insuffisances cardiaques des glitazones, par rétention hydrosodée, sont connus dès le début de leur commercialisation. Ils aboutissent parfois à l'hospitalisation (68). Ces risques sont d'ailleurs mentionnés dans la *Recommandation pour la Pratique Clinique* étudiée, et ce, dès la synthèse. Etude après étude, année après année, ce surcroît d'effets indésirables graves est rapporté dans les recueils de données des bases de pharmacovigilance et dans les essais comparant les glitazones au placebo ou aux autres molécules antidiabétiques orales. (PROactive en 2005, ADOPT en 2007) (66, 73).

Plusieurs méta-analyses, sur une période allant de 2007 à 2009, confirment que les glitazones augmentent le risque d'insuffisance cardiaque d'environ 40% par rapport au placebo ou autres antidiabétiques oraux (71, 78, 79).

Selon le RCP de la rosiglitazone, la fréquence de ces cas est supérieure en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (bithérapie) et en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant + metformine (trithérapie) (62).

3.3.5.2. Infarctus du myocarde

Jusqu'en 2006, les effets adverses des glitazones sur le plan cardiaque se cantonnaient à des insuffisances cardiaques graves mais sans preuve d'une surmortalité évidente avec les essais publiés (71).

En 2006, première alerte, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publie, à partir de sa propre base de données, une analyse des effets indésirables qui révèle de nombreux événements cardiovasculaires et notamment une ischémie du myocarde pour la pioglitazone et la rosiglitazone. Mais ces cas demandaient confirmation (80).

En 2007, plusieurs synthèses méthodiques jettent la suspicion quant à une majoration des risques d'infarctus du myocarde sous rosiglitazone, avec une puissance statistique considérée comme significative, sans effet sur les décès cardiovasculaires (78).

Si les résultats de chacune de ces publications incitent à la prudence en raison de leurs faiblesses méthodologiques (biais de sélection des études et/ou suivi court des études incluses, et/ou critères composites, et/ou effets indésirables non évalués dans le cadre des critères primaires de jugement), la constance avec laquelle sont rapportés ces infarctus du myocarde invite à ne pas prescrire ces médicaments sans efficacité clinique démontrée.

Ainsi concluait la revue *Minerva*²³, dans une analyse critique de la littérature scientifique à ce sujet : « *quand celui-ci [à propos de la rosiglitazone] ne montre pas de plus grande efficacité par rapport aux autres antidiabétiques oraux, la prise en compte de la possibilité d'effets indésirables sévères, même sur la base de preuves moins solides, nous semble du devoir du praticien vis-à-vis de ses patients* » (81).

²³ *Minerva* est une revue belge francophone, indépendante de tout subside en provenance de l'industrie pharmaceutique et membre de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB).

En 2010, deux études supplémentaires confirment que la rosiglitazone expose les patients diabétiques à des risques cardiovasculaires accrus (82) :

- La mise à jour en 2010 d'une méta-analyse de 2007, incluant 56 essais cliniques ayant évalué la rosiglitazone, avec un suivi de 24 semaines au moins, a rapporté des événements cardiovasculaires chez 35 000 patients. Comme en 2007, le risque d'infarctus du myocarde a paru augmenté de façon statistiquement significative. La mortalité cardiovasculaire n'a pas été différente (83).
- Lors d'une étude observationnelle rétrospective des données d'une assurance maladie états-unienne (Medicare) sur une cohorte de 225 571 patients âgés de 65 ou plus (moyenne de 74 ans), la rosiglitazone a paru augmenter de façon statistiquement significative le risque d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque et de mortalité toutes causes confondues (l'étude de chaque critère était individuelle ; un critère composite était également étudié), en comparaison à la pioglitazone. Les patients admis dans cette étude ont été suivis au moins 3 ans après l'introduction des glitazones (84).

En décembre 2010, en prenant en compte les données précédemment décrites et celles transmises par la FDA révélant ces surcroits inquiétants d'accidents cardiovasculaires graves, l'Agence européenne du médicament (l'EMA) décide de suspendre l'autorisation de commercialisation des spécialités pharmaceutiques à base de rosiglitazone (Avandia°, Avandamet° et Avaglim^{o24}) (80).

3.4. Le coût des glitazones pour l'Assurance Maladie

Dans la recommandation professionnelle sur le diabète de type 2, aucune analyse coût/efficacité n'a été réalisée.

Les données manquent en ce domaine. L'analyse des coûts devrait prendre en compte les coûts de remboursements pour l'Assurance Maladie, les coûts évités potentiels par la prévention efficace des complications du diabète de type 2 et le coût des effets indésirables induits par les médicaments (les arrêts de travail, les hospitalisations, les consultations médicales en lien direct avec la gestion des effets indésirables, etc.)

²⁴ Avaglim° n'a jamais été commercialisée sur le territoire français.

En l'absence de ces informations, contentons-nous de connaître les coûts de remboursement des glitazones par l'Assurance Maladie. Nous l'avons déjà dit, les données du SNIIR-AM²⁵, ne sont pas accessibles.

Reprenons donc les statistiques de Medic'AM²⁶: le **montant du remboursement des glitazones** par la CNAMTS, pour la **période 2002-2009**, avoisine les **370 millions d'euros** (ANNEXE 4) (59).

Il est admis par la CNAMTS que les données Medic'AM correspondent à environ 72% de la somme totale des remboursements de l'Assurance Maladie tous régimes confondus. Ainsi l'Assurance Maladie aurait remboursé, pour ces glitazones, près d'un **demi-milliard d'euros pour la période 2002-2009** (ANNEXE 4).

4. Des recommandations clémentes à l'égard des glitazones

Aucune des glitazones n'a montré de bénéfice sur des critères cliniques forts, à savoir diminuer les risques cardiovasculaires d'un diabète de type 2 évolué.

Pire, la pioglitazone et la rosiglitazone induisent des pathologies cardiaques graves (infarctus du myocarde pour la rosiglitazone et insuffisances cardiaques pour la rosiglitazone et la pioglitazone) à l'inverse du but recherché dans la prévention des complications diabétiques.

Elles provoquent également d'autres effets indésirables graves : fractures osseuses chez les femmes, cancers de la vessie et œdèmes maculaires avec déficit visuel. Le bilan s'est alourdi en dix années de commercialisation. La rosiglitazone a été retirée du marché au regard de cette balance bénéfices-risques connue depuis longtemps. Mais la pioglitazone est toujours commercialisée avec un risque de report des prescriptions de la rosiglitazone vers celle-ci.

Ces molécules, en plus d'être chères pour la Sécurité Sociale, ont une balance bénéfices-risques largement défavorable.

²⁵ Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie.

²⁶ Base de données recensant tous les médicaments remboursés par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS).

La *Recommandation pour la Pratique Clinique* (RPC) étudiée date de 2006. Elle ne pouvait donc pas intégrer les risques d'infarctus du myocarde liés à la rosiglitazone. Il n'en reste pas moins que :

1. L'absence de bénéfice clinique était prouvée par l'étude PROactive, alors que les œdèmes maculaires avec déficit visuel, les insuffisances cardiaques et les dangers potentiels de néoplasie vésicale étaient déjà notés dans ce guide de pratique clinique ; en outre, des molécules plus efficaces, moins risquées et moins chères existaient. La HAS et l'Afssaps auraient pu conclure, dès cette époque, à l'absence de place des glitazones dans la stratégie thérapeutique antidiabétique.
2. Au moment de la rédaction du guide ALD n°8-diabète de type 2 par la HAS, les fractures révélées par les études étaient connues. Pourtant elles n'ont pas été consignées dans ce guide destiné aux médecins.
3. Malgré les inquiétantes données cumulées depuis 2006 et le retrait de la rosiglitazone, aucune mise à jour de la *Recommandation pour la Pratique Clinique* n'a été réalisée entre 2006 et 2011.
4. Aucun annexe ou avertissement n'a été ajouté sur la page internet de la HAS qui donne accès au téléchargement de la RPC ou du guide ALD n°8-diabète de type 2.

En conclusion, les experts de la HAS et l'Afssaps ont rédigé des recommandations sanitaires trop clémentes à l'égard des glitazones. En 2006, ces recommandations étaient déjà en inadéquation avec les preuves scientifiques disponibles au même moment. Par la suite, le guide de pratique clinique n'a jamais fait l'objet d'une actualisation malgré les données inquiétantes de toxicité qui se sont accumulées au fil des ans. Ces remarques s'appliquent de la même façon au guide médecin ALD rédigé par les équipes de la HAS.

IV. LES COXIBS ET LES GUIDES « POLYARTHRITE RHUMATOÏDE » ET « SPONDYLARTHRISES »

1. Contexte historique

Les premiers coxibs (célécoxib-Celebrex^o et rofécoxib-Vioxx^o) arrivent sur le marché états-unien entre 1998 et 1999, puis sur le marché européen entre 1999 et 2000, principalement pour le soulagement de l'arthrose. Les firmes visent alors un vaste marché : une partie importante de la population des pays riches est touchée par l'arthrose. Les patients concernés sont à la fois nombreux et conduits à des prises récurrentes car ces produits visent à les soulager de façon passagère sans action curative. Les autorisations de marché sont ensuite rapidement accordées dans le soulagement de la polyarthrite rhumatoïde. Les dossiers d'AMM soumis aux agences du médicament (et en premier lieu à la FDA aux Etats-Unis) mettent en avant un avantage digestif en comparaison aux AINS classiques, connus pour leurs complications digestives parfois majeures (hémorragies).

Mais « le 30 septembre 2004 éclate une bombe. Merck, un des géants de l'industrie pharmaceutique, annonce qu'elle retire du marché son médicament vedette contre l'arthrite : le Vioxx^o [rofécoxib]. Le motif : un essai clinique a conclu qu'il doublait la fréquence des atteintes cardiaques et cérébrales. Le Vioxx^o avait été jusque-là massivement promu auprès des médecins et du grand public. [...] Au moment où le Vioxx^o fut retiré, deux millions de personnes en prenaient [...]. Naturellement, l'attention se tourna immédiatement vers le Celebrex^o [célécoxib] et le Bextra^o [valdécoxib] de Pfizer, car ces molécules appartenaient, comme le Vioxx^o, à la classe des inhibiteurs sélectifs de Cox-2, qui tentaient de s'emparer des anti-inflammatoires. Deux autres étaient au dernier stade de développement, l'Arcoxia^o [étoricoxib] de la firme Merck, et le Prexige^o [lumiracoxib] de Novartis. »

Ces lignes sont écrites en 2004 par Marcia Angell dans un ouvrage intitulé « La vérité sur les compagnies pharmaceutiques », traduit en français en 2005 (19). L'auteure est ancienne rédactrice au New England Journal of Medicine (NEJM). Marcia Angell n'épargne pas les coxibs. Elle les définit comme des « me-too » du

Vioxx^o ²⁷: les autres coxibs ne présentent pas plus de bénéfices et leurs risques pourraient être du même ordre que ceux du Vioxx^o (les différences apparentes des « moi-aussi » sont le plus souvent dues à des différences de dosage). Marcia Angell prend pour preuve des études révélant que le célécoxib (Celebrex^o) et le valdécoxib (Bextra^o) augmentent les risques cardiaques chez certains patients et à certaines doses.

En juillet 2004, l'Afssaps publie un document de mise au point sur la sécurité d'emploi des coxibs : « *parallèlement à la commercialisation des premiers coxibs, des publications ont fait penser que la réduction du risque de lésions gastroduodénales serait moins importante que ce que laissaient supposer les études ayant conduit à l'AMM. Il est également apparu, dans des essais cliniques réalisés avec certains coxibs, que leur utilisation pouvait être associée à une augmentation du risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux)* » (85).

En France, des parlementaires s'émeuvent de ce scandale qui n'est que la triste suite de mises en cause d'une dizaine de médicaments depuis quelques années (antidépresseurs, psychotropes, antiépileptiques, cérivastatine retirée en 2001 pour avoir causé une cinquantaine de décès, etc.) Ainsi, deux rapports parlementaires, l'un émanant du Sénat en 2006, l'autre de l'Assemblée nationale en 2008, dressent un panorama très documenté sur l'influence de l'industrie pharmaceutique sur le système de santé, avant d'émettre des dizaines de recommandations dans le but d'éviter de nouvelles catastrophes sanitaires (86, 87). Le « scandale Vioxx^o », largement repris dans la presse états-unienne, a « *acquis une dimension presque symbolique* » car « *révélatrice de nombreuses failles qui émaillent tout le circuit du médicament* » comme le note Stéphane Horel, journaliste indépendante et documentariste²⁸ (88).

Ce sulfureux contexte appelle donc à une vigilance accrue concernant les produits restant sur le marché ; raison pour laquelle cette thèse s'y intéresse. Alors que sont donc ces « coxibs » ? Si certains sont encore autorisés en France, quelles

²⁷ Me-too : en français, des « moi-aussi », c'est-à-dire « moi-aussi je veux être sur le marché », molécules qui ne diffèrent que par des aspects mineurs de leur configuration chimique.

²⁸ Auteure du livre « les médicamenteurs », fruit d'une enquête poussée explorant les liens incestueux entre laboratoires pharmaceutiques, médecins et pouvoirs publics.

sont leurs indications officielles ? Mais surtout, et c'est bien là l'objet de cette thèse, de quelle façon les recommandations professionnelles abordent cette classe thérapeutique ?

2. Pharmacologie, commercialisation et indications

2.1. Pharmacologie

Les coxibs sont en fait des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase de type 2, nommés aussi inhibiteurs COX-2. Ils appartiennent à la classe pharmacologique des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (alias AINS). Outre les AINS classiques ou « conventionnels » tels l'ibuprofène ou le naproxène, cette famille comprend également l'acide acétylsalicylique (aspirine) utilisé à des doses supérieures à 500 mg par jour.

Tous les AINS, y compris l'aspirine, ont un mode d'action commun : l'inhibition des cyclo-oxygénases, COX-1 et COX-2, facteurs de synthèse de certaines prostaglandines (85) :

- La COX-1 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines participant à la protection de la muqueuse gastroduodénale et à l'agrégation plaquettaire avec un effet proagrégant.
- La COX-2 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire et dans l'agrégation plaquettaire, mais avec un effet antiagrégant.

Les AINS conventionnels bloquent à la fois la COX-1 et la COX-2, ce qui expliquerait leurs effets indésirables digestifs (inhibition de production de prostaglandines protectrices de la muqueuse intestinale).

Pour éviter les complications digestives des AINS, les chercheurs ont tenté de trouver un produit respectant la COX-1. Ces inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sont les coxibs. Ainsi, l'effet protecteur de la muqueuse gastroduodénale octroyé par la COX-1 est maintenu. Mais comme le rappelle l'Afssaps : « *cette sélectivité pour la cyclo-oxygénase-2 est une notion relative : in vitro, elle dépend de la nature de la molécule*

et de la dose ; en clinique s'y ajoutent d'autres paramètres tels que caractéristiques pharmacocinétiques et susceptibilité individuelle du patient » (85).

En 2001, le Professeur Montastruc, pharmacologue français, responsable du CRPV de Toulouse et collaborateur de la revue *Prescrire*²⁹, ne disait pas autre chose : « *La propriété d'un agent pharmacologique d'intervenir exclusivement sur un seul type de cellules réceptrices n'est jamais absolue. [...] La « sélectivité » reste dans tous les cas, en pratique, partielle, relative, temporaire, sans transférabilité clinique. Elle se perd souvent aux doses thérapeutiques, peut disparaître lors d'un traitement continu. L'existence ou l'annonce d'une « sélectivité » ne doit pas faire oublier le respect des mêmes précautions d'emploi que celles requises pour les AINS non sélectifs [...] » (89).*

Les coxibs ont été développés et commercialisés comme anti-inflammatoires moins dangereux pour la muqueuse digestive que les AINS conventionnels. La campagne de promotion de ces « nouveaux anti-inflammatoires » a été l'une des plus retentissantes des années 2000. Le succès commercial a été énorme dans le monde entier (90). Pourtant, la question fondamentale envisagée dès l'origine, « *le bénéfice digestif obtenu par la sélectivité COX-2 excède-t-il les risques cardiovasculaires inhérents à la perte de la fonction COX-1 ?* », a été occultée lors du lancement de ces médicaments. Les réponses sont apparues progressivement dans les années qui ont suivi leur commercialisation. Elles ont conduit au retrait du marché du rofécoxib (Vioxx[®]) avec un énorme retentissement dans la presse professionnelle comme dans la presse grand public (19).

Quoi qu'il en soit, après une seule année de commercialisation en France, le Celebrex[®] arrive à la troisième marche du podium en matière de dépenses pharmaceutiques remboursées par l'Assurance Maladie (125 millions d'euros), quand l'ibuprofène, AINS de référence, sous le nom de marque Advil[®], arrive seulement en 31^{ème} position (91).

²⁹ Il est également le fondateur et l'actuel responsable du BIP 31, un bulletin d'information de pharmacologie, indépendant des industriels du médicament. Le BIP 31 est membre de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) et dispose d'un site internet www.bip31.fr/, accessible gratuitement.

2.2. Commercialisation et indications des Coxibs en France

Quatre inhibiteurs de la COX-2 ont été successivement commercialisés en France, depuis l'an 2000 (32) :

1. Le **rofécoxib** (ex-Vioxx[®] firme Merck) a obtenu une AMM dans le traitement symptomatique de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde avant d'être retiré du marché en 2004.
2. Le **célécoxib** est commercialisé en France en l'an 2000 comme traitement symptomatique de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde, sous l'appellation commerciale Celebrex[®] (firme Pfizer). En 2007, le Celebrex[®] obtient une extension d'AMM pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante.
En 2010, le célécoxib est commercialisé sous le nom d'Onsenal[®] dans la polypose adénomateuse familiale.
3. Le **parécoxib** (Dynastat[®] firme Pfizer) est un coxib injectable commercialisé en France pour les douleurs post-opératoires.
4. L'**étoricoxib** (Arcoxia[®] firme Merck) est commercialisé en France depuis 2009 dans le traitement symptomatique de l'arthrose.

D'autres coxibs ont été commercialisés dans le monde, comme le **valdécoxib** (métabolite du parécoxib) et le **lumiracoxib**.

Le célécoxib (Celebrex[®]) est actuellement le chef de file des coxibs en France car le plus ancien et le plus prescrit.

3. Recommandations de la HAS

Deux *Recommandations pour la Pratique Clinique* se sont intéressées à deux des trois indications du célécoxib : la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

Quels sont les bénéfices, les risques, et le coût des coxibs ? Sous-classe introduite ces dix dernières années dans la grande famille des AINS, quel progrès

thérapeutique les coxibs sont-ils susceptibles d'apporter aux patients en comparaison des médicaments plus anciens ? Comment se positionnent les autorités sanitaires concernant les coxibs, au travers de leurs recommandations professionnelles ?

3.1. Le guideline « Polyarthrite rhumatoïde »

Concernant cette pathologie, deux documents sont mis en ligne en septembre 2007 : l'un concernant la prise en charge initiale, l'autre la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état (17). Les comités d'organisation, de travail et de lecture partagent de nombreux experts communs.

3.1.1. Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale

Trois documents sont mis en ligne concernant cette RPC : la synthèse, les recommandations et l'argumentaire. Ces documents ont été mis en ligne en septembre 2007 mais aucun n'aborde la question des coxibs dans le traitement antalgique à visée symptomatique.

3.1.2. Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge en phase d'état

3.1.2.1. Généralités

Trois documents sont en ligne concernant cette RPC : la synthèse, la recommandation proprement dite et l'argumentaire. Ces documents paraissent sur le site internet de la HAS à compter du mois de septembre 2007. La recherche documentaire a été effectuée entre janvier 1999 et avril 2007 (17). Un guide médecin ALD (n°22) diffusé par la HAS reprend les conclusions de cette recommandation.

La synthèse ne fait pas mention des traitements anti-inflammatoires dans le soulagement des douleurs en rapport avec la polyarthrite rhumatoïde.

La recommandation proprement dite, au chapitre intitulé « *Quels sont les traitements symptomatiques par voie générale ?* », n'aborde nullement la place du paracétamol, des antalgiques de palier 2 (codéine et tramadol) ou 3 (morphiniques), mais préconise l'utilisation des AINS, coxibs inclus, pour traiter la douleur et la raideur, avec un grade A (ANNEXE 1). Les experts ajoutent qu'« *il n'est pas possible de recommander une molécule plutôt qu'une autre* ». En revanche, « *il est recommandé de prescrire les AINS (coxibs inclus) en tenant compte de leurs effets indésirables possibles* ». Ces effets indésirables ne sont pas détaillés. Il est simplement précisé de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour la tolérance de chaque spécialité, ainsi qu'à un document de l'Afssaps concernant l'utilisation des AINS.

Aucune analyse du rapport bénéfices-risques n'est présentée, pas plus qu'une évaluation comparative des prix des médicaments.

L'argumentaire n'a pas abordé le traitement antalgique dans la polyarthrite rhumatoïde car « *déjà synthétisé dans d'autres recommandations* », sans que ces dernières ne soient spécifiées.

Par contre, l'argumentaire traite de façon détaillée la place des AINS dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en y consacrant 23 pages et près de 30 références bibliographiques.

Les niveaux de preuve sont ajoutés à chaque étude citée. Mais les recommandations de chaque fin de chapitre ne permettent pas de connaître la force de leur grade.

Dans leur ensemble, les études sont correctement explicitées, même si la présentation des faits et des biais n'est pas structurée de façon homogène, ce qui empêche une lecture aisée des données.

L'analyse des coxibs, présentée dans l'argumentaire, se compose de quatre parties :

- un chapitre expose les études concernant l'efficacité des AINS,
- un second celles concernant leur tolérance digestive,
- un troisième celles concernant leur tolérance cardiovasculaire,
- et enfin un dernier chapitre exposant les autres données de tolérance.

Chaque fin de chapitre comporte une synthèse des données disponibles. Puis vient la conclusion générale sur la tolérance des AINS.

Il est difficile ici de détailler précisément toutes les études consacrées à la tolérance des AINS, tant elles sont nombreuses. Nous nous attacherons simplement

à relever les éventuels manquements de la HAS dans l'analyse de ces études, à l'aune des données de la science.

3.1.2.2. L'efficacité des AINS et des coxibs dans l'argumentaire

Selon l'argumentaire, « il n'est pas mis en évidence de supériorité d'un AINS par rapport à un autre [...]. Il n'existe pas non plus d'étude montrant que certains AINS pourraient être plus profitables que d'autres pour un profil particulier de patients. »

Ces données sont concordantes avec les données factuelles de la science. Aucune étude ou aucune analyse de bon niveau de preuve ne remet en cause cette conclusion concernant l'efficacité des AINS sur le soulagement des symptômes douloureux de la polyarthrite rhumatoïde : les AINS conventionnels et les inhibiteurs « sélectifs » de la COX-2 font mieux que le placebo et sont équivalents dans leur capacité à soulager les symptômes douloureux liés à la polyarthrite rhumatoïde.

3.1.2.3. Argumentaire : études portant sur la tolérance digestive des AINS et des coxibs

« En comparant le célécoxib aux autres AINS, il est mis en évidence une réduction des sorties pour effet secondaire digestif dans deux méta-analyses sur trois, et du risque d'ulcère endoscopique dans ces trois études. » Les trois méta-analyses évoquées sont décrites dans l'argumentaire, en amont de cette conclusion sur la tolérance digestive.

La description de la méta-analyse dite « Etude Moore et al., 2005 » (référence 185 de l'argumentaire)

Il s'agit d'une méta-analyse d'essais cliniques randomisés comparant le célécoxib (à des doses allant de 50 à 800 mg/jour) soit au placebo, soit au paracétamol, soit à un AINS conventionnel (100 à 150 mg/jour de diclofénac, ou 2 400 mg/jour d'ibuprofène, ou 1 000 mg/jour de naproxène) ; les critères de jugements principaux portent sur les sorties d'essais quelles que soient les causes, et sur les évènements indésirables digestifs ou cardio-rénaux. Les patients étaient atteints soit d'arthrose, soit de polyarthrite rhumatoïde.

Nous apprenons grâce aux commentaires des experts de la HAS que les ulcères cliniques et les hémorragies digestives sous célécoxib sont moins fréquents que sous AINS. Le célécoxib obtient de meilleurs résultats en termes de tolérance que les AINS classiques concernant la dyspepsie, les douleurs abdominales et les ulcères endoscopiques. Il n'y a pas d'autres commentaires.

Une lecture critique plus aboutie de cette étude s'impose, et elle nous est fournie en partie par la HAS elle-même, via la Commission de Transparence lorsqu'elle a réévalué l'intérêt thérapeutique du Celebrex^o en 2007 :

- Aucun test d'hétérogénéité n'a été effectué³⁰.
- Contrairement au célécoxib, les AINS non sélectifs ont été utilisés aux posologies maximales autorisées, dans la plupart des essais. Le RCP de l'ibuprofène nous confirme que la dose maximale autorisée par jour est de 1 600 mg. Pourquoi dès lors utiliser la dose de 2 400 mg ? Les doses de diclofénac ou de naproxène utilisées dans cette méta-analyse correspondent aux doses d'attaque (qui ne doit pas excéder sept jours dans la pratique) et non à un traitement d'entretien. Ainsi les comparateurs utilisés à hautes doses peuvent voir leurs effets indésirables majorés en comparaison d'un célécoxib prescrit à doses usuelles... et in fine faire penser que le célécoxib a une meilleure tolérance digestive.
- La durée de suivi a été courte, en moyenne 12 semaines.
- L'exhaustivité des essais inclus n'est pas assurée.

En outre, comptabiliser les ulcères endoscopiques n'est pas pertinent cliniquement ; il s'agit bien d'un critère intermédiaire (entéroscopie), et il n'a jamais été prouvé un lien entre les images et un risque d'évolution vers un ulcère symptomatique ou compliqué (32).

Les deux autres méta-analyses, dites « Garner et al., 2002 » (référence 180) et « Deeks et al., 2002 » (référence 181) ont évalué la tolérance digestive du célécoxib versus AINS conventionnels, comme critère de jugement secondaire (le critère primaire a été l'efficacité du traitement sur les douleurs d'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde).

L'argumentaire nous apprend que ces deux méta-analyses ont inclus l'étude CLASS, puis en résume les résultats, non sans l'avoir préalablement cotée du niveau

³⁰ Le test d'hétérogénéité permet de savoir si les résultats de tous les essais peuvent être considérés comme similaires. C'est l'hypothèse d'homogénéité. Le regroupement de ces essais est alors licite. Si le test d'hétérogénéité est significatif, il existe au moins un essai dont le résultat ne peut pas être considéré comme identique aux autres.

de preuve le plus puissant (niveau de preuve 1) en page 202 : selon la HAS, l'essai CLASS a montré que le célécoxib engendrait moins d'effets indésirables digestifs graves (« *ulcères symptomatiques, perforation, hémorragie et obstruction* ») que le diclofénac ou l'ibuprofène au bout de 26 semaines de traitement (soit 6 mois), bien malgré une différence non significative (93). Mais les experts de la HAS ajoutent que « *la différence devient significative si on inclut les ulcères endoscopiques* » (toujours en page 202 de l'argumentaire).

Une revue de littérature sur le sujet des coxibs, nous apprend pourtant que l'essai CLASS est un exemple notoire de manipulation industrielle des données, et que l'on ne doit pas se fier aux données présentées à 6 mois. Cet essai a démarré en 1998, et a été publié dans le prestigieux JAMA en septembre 2000, en bénéficiant d'une procédure de relecture express (« JAMA-EXPRESS »)³¹, la rédaction souhaitant favoriser la « *dissémination rapide de résultats de travaux scientifiques de grande qualité* » et « *l'amélioration de la santé publique* » (94).

L'étude CLASS, financée par la firme Pharmacia (rachetée par Pfizer en 2003) devait évaluer la toxicité gastro-intestinale du célécoxib (Celebrex[®]), à raison de 800 mg par jour, en comparaison d'autres AINS (soit diclofénac 150 mg par jour, soit ibuprofène à 2 400 mg par jour). Cette étude a été randomisée en double aveugle et a concerné 7 968 patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde.

Le critère de jugement primaire était l'incidence des ulcères gastroduodénaux symptomatiques bénins et/ou compliqués (perforations, hémorragies, sténoses) à six mois de traitement. Le célécoxib est apparu associé à une moindre incidence de ces complications en comparaison des AINS classiques.

C'est sur ces conclusions positives que le laboratoire américain Pharmacia s'est fondé pour asseoir la notoriété de ce médicament, et obtenir un prix de vente aux Etats-Unis trente fois supérieur à celui des AINS classiques (90).

En 2002, le British Medical Journal (BMJ) publie les résultats complets de l'étude CLASS (95). La version publiée dans le JAMA deux ans plus tôt présentait des incidences annuelles d'ulcères qui ont été calculées à partir de données à 6 mois. Or, le BMJ nous informe que le protocole de l'étude prévoyait un suivi de 12 mois dans l'essai versus diclofénac, et 15 mois dans l'essai versus ibuprofène, et avec des critères de jugement primaire définis de manière différente. Pratiquement toutes les complications d'ulcères sont survenues, dans le groupe célécoxib, dans la deuxième moitié de l'étude, donc après la limite fixée dans la publication du JAMA.

³¹ « JAMA-EXPRESS » : dans cette procédure, les relecteurs ont eu 48 heures pour examiner l'article et rendre leur avis, et les auteurs ont eu 48 heures pour répondre de façon satisfaisante aux demandes de modification.

Finalement, l'analyse complète des données ne révèle aucune différence réellement significative de survenue de complications digestives entre le Celebrex^o et les AINS classiques (96).

La HAS, dans son guide de pratique clinique, détaille donc deux méta-analyses ayant intégré l'essai CLASS, tout en reprenant les conclusions faussées de cet essai (celles publiées dans le JAMA en 2000) au lieu de prendre en compte les données intégrales de CLASS rendues publiques par le BMJ en 2002.

De surcroît, la HAS écrit : « *en comparant le célécoxib aux autres AINS, [...] on ne peut pas conclure sur le risque d'ulcère clinique ou d'hémorragie digestive* » et « *aucune donnée ne permet de conclure sur la tolérance du célécoxib ni des autres AINS à long terme.* » Bien au contraire, les données complètes de CLASS permettent de démontrer que le célécoxib comporte autant de risques digestifs graves que ceux que l'on connaît pour les AINS conventionnels, et ce sur le long terme (12 à 15 mois).

Les études non mentionnées par la HAS :

Concernant la tolérance digestive des coxibs, une équipe canadienne a mené une étude (financée sur fonds publics) à partir d'une base de données concernant 1.3 million d'habitants de l'Ontario âgés de plus de 65 ans. Elle a montré qu'avec l'arrivée du célécoxib et du rofécoxib sont apparus 90 000 nouveaux utilisateurs d'AINS par an, correspondant uniquement à une première prise de coxib. Et 650 cas supplémentaires par an d'hospitalisation pour hémorragie digestive ont été recensés. Une augmentation de la prescription, en raison d'une réputation de moindre toxicité, est à l'origine d'une augmentation du nombre total d'hémorragies digestives (97).

L'agence européenne du médicament (EMA) a conclu en avril 2004 que « *les données disponibles n'ont pas montré d'avantage gastro-intestinal significatif et constant pour les inhibiteurs de la COX-2 par rapport aux AINS conventionnels* » (97).

En juillet 2004, l'Afssaps confirmait la toxicité digestive des coxibs : « *l'utilisation des coxibs expose de manière dose-dépendante, aux même type d'effets indésirables gastro-intestinaux parfois graves (ulcères, perforations, hémorragies) que les AINS conventionnels. D'un point de vue quantitatif, l'avantage des coxibs sur les AINS conventionnels n'apparaît pas constant.* » Ce même

document note qu'« en France, les résultats du suivi national de pharmacovigilance des coxibs ont montré que le risque de lésions gastro-intestinales restait une préoccupation, en raison de la survenue d'accidents graves à type d'ulcères, de perforations et d'hémorragies digestives [...] d'évolution parfois fatale » (85).

3.1.2.4. Argumentaire : études portant sur la tolérance cardiovasculaire des AINS et des coxibs

L'argumentaire rappelle en préambule que la polyarthrite rhumatoïde, elle-même, augmente le risque cardiovasculaire.

Puis le texte énumère méta-analyses, essais cliniques randomisés et études observationnelles cas-témoin ou de cohorte.

La HAS décrit cinq essais de niveaux de preuve 1 :

- trois méta-analyses d'essais cliniques randomisés (*Kearney et al., Caldwell et al., Moore et al.*)
- et deux essais cliniques randomisés en double aveugle (*Solomon et al., dit essai APC et Cannon et al., dit essai MEDAL*).

Toutes les autres études citées sont de moindre niveau de preuve car observationnelles (études cas-témoin et études de cohorte).

Les études observationnelles de moindre niveau de preuve, car soumises à de nombreux biais, sont contradictoires pour l'évaluation de la tolérance cardiovasculaire des coxibs en comparaison aux AINS classiques.

La méta-analyse de Caldwell et al. (référence 191 de l'argumentaire) publiée en 2006, a ciblé le risque encouru lors de la prise de célécoxib (98) :

- Elle montre, versus placebo, un Odds Ratio (OR) d'incidence d'infarctus du myocarde (critère primaire) à la limite de la signification statistique : OR=2.26 (IC 95% de 1.0 à 5.1). Pour l'ensemble des événements cardiovasculaires (critère secondaire, composite), les décès d'origine cardiovasculaire (critère secondaire) et les accidents vasculaires cérébraux (critère secondaire), les résultats ne sont pas significatifs.
- Elle montre, versus autres AINS ou paracétamol, un risque significativement augmenté pour l'incidence d'infarctus du myocarde avec un OR=1.88 (IC 95% de

1.15 à 3.08). Concernant les critères secondaires, les résultats ne sont pas significatifs.

Mais la limite principale de cette méta-analyse est la faible quantité d'études incluses : seulement six études de plus de 6 semaines mentionnent les résultats de survenue d'évènements cardiovasculaires graves.

La méta-analyse de Moore et al. (2005 ; référence 185 de l'argumentaire), déjà citée dans le chapitre concernant la tolérance digestive des coxibs, ne révèle pas de différence significative concernant les évènements cardiaques, entre le célécoxib et les AINS classiques ; mais encore une fois, les AINS classiques étaient utilisés à de trop fortes doses pour que la comparaison soit pertinente.

La méta-analyse de Kearney et al. (BMJ 2006 ; référence 190 de l'argumentaire) recense 42 essais cliniques randomisés concernant le célécoxib, et 138 essais cliniques randomisés comportant une comparaison entre un coxib (rofécoxib, célécoxib, étoricoxib, lumiracoxib, valdécoxib) et un placebo ou entre un coxib et un AINS non sélectif (diclofénac ou ibuprofène ou naproxène) ; le total des patients inclus étant de 145 373 patients (98) :

- Le critère de jugement principal est la survenue d'un évènement cardiovasculaire sévère : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, ou mortalité cardiovasculaire.

- En comparaison du placebo, les coxibs exposent à un surcroît d'évènements cardiovasculaires sévères : risque relatif (RR) = 1.42 (IC 95% de 1.13 à 1.18 ; p=0.003) sans différence entre les différents coxibs évalués, évoquant un effet de classe. En comparaison du placebo, les coxibs exposent à un surcroît d'infarctus du myocarde : RR=1.86 (IC 95% de 1.33 à 2.59), comme le montre le tableau 39 de l'argumentaire. La lettre du Groupe Recherche Action Santé (GRAS), un bulletin médical belge indépendant, commente cette étude : « *le risque d'infarctus du myocarde est particulièrement accru* » et « *il est noté une tendance à un effet dose avec une majoration du risque cardiovasculaire aux fortes doses.* »

Malgré les données brutes de cette étude, le texte de l'argumentaire de la HAS note de façon surprenante qu'« *il n'y a pas de mise en évidence de différence pour le risque d'infarctus du myocarde* ».

- En comparaison aux AINS traditionnels : l'incidence des évènements cardiovasculaires sévères est de 1% par an pour les coxibs et de 0.9% pour les AINS non sélectifs utilisés à fortes doses, soit un RR=1.16 (IC 95% de 0.97 à 1.38), soit une différence non significative.

Les résultats sont cependant fort différents selon qu'il s'agit du naproxène ou des autres AINS non sélectifs (ibuprofène ou diclofénac). Versus naproxène, le RR pour les évènements cardiovasculaires sévères tous confondus est de 1.57 en défaveur des coxibs (IC 95% de 1.21 à 2.03 ; $p < 0.01$), avec un risque d'infarctus du myocarde doublé ; RR=2.04 (IC 95% de 1.41 à 2.96 ; $p < 0.01$). Versus autres AINS traditionnels, ces différences ne sont pas significatives. Rappelons que ces AINS traditionnels sont utilisés à des fortes doses (2 400 mg par jour pour l'ibuprofène et 150 mg pour le diclofénac) ne reflétant pas la réalité thérapeutique en vie quotidienne.

L'essai clinique randomisé en double aveugle de Solomon et al. (référence 195 de l'argumentaire) compare l'efficacité et la tolérance de célécoxib versus placebo en prévention secondaire d'adénomes colorectaux.

Il s'agit en fait de l'essai APC financé par le National Cancer Institute américain et par Pfizer, publié dans le NEJM en 2005 (99).

Après tirage au sort, 2 035 patients sont randomisés en trois groupes : placebo, célécoxib 400 mg par jour et célécoxib 800 mg par jour. Le suivi moyen dure presque 3 ans. Le risque cardiovasculaire est évalué par un index composite comprenant les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus non létaux, les AVC non létaux et les insuffisances cardiaques : l'incidence annuelle des évènements cardiovasculaires est de 3.4/1 000 patients-année (PA) dans le groupe placebo, 7.8/1 000 PA dans le groupe célécoxib 400 mg/jour, et 11.4/1 000 PA dans le groupe célécoxib 800 mg/jour. Sur ces données, les investigateurs ont décidé d'interrompre l'essai le 16 décembre 2004 (100).

La HAS n'indique pas que le retrait mondial du rofécoxib (ex-Vioxx[®]) a fait suite à l'essai APPROVE, essai de protocole voisin de celui de l'essai APC, et qui montrait un excès d'environ 7.5 accidents cardio-vasculaires pour 1 000 patients par an sous rofécoxib versus placebo (97).

Le dernier essai clinique de niveau de preuve 1 cité par la HAS est celui de Cannon et al. (référence 196 de l'argumentaire), publié dans le Lancet en 2006

Aussi appelé programme MEDAL, cet essai a pour objectif de démontrer la non-infériorité de étoricoxib (60 à 90 mg/jour) versus diclofénac (150 mg/jour) sur le critère principal d'évaluation (tous les évènements cardiovasculaires) dans un essai clinique randomisé en double aveugle, chez des patients présentant une arthrose ou une polyarthrite rhumatoïde. Les résultats sont similaires entre les deux groupes au terme d'un suivi de 18 mois.

La HAS n'ajoute aucun autre commentaire, alors que :

- Les doses de diclofénac sont des doses d'attaque et non prévues par les AMM pour être utilisées plus de 7 jours (62).
- Le diclofénac n'est pas la référence des AINS classiques tels l'ibuprofène ou le naproxène. De surcroît, le diclofénac doit sur le plan pharmacologique, être assimilé à un coxib en raison de son affinité très proche de celle du célécoxib et de ses congénères pour les sous types de l'enzyme cyclo-oxygénase (101).

Les résultats observés dans cette étude ne sont pas généralisables aux autres AINS, qu'ils soient sélectifs ou non. Un comparateur tel que l'ibuprofène dans des doses respectant l'AMM (doses inférieures à 1 600 mg par jour) aurait été plus judicieux car exposant probablement à moins d'effets indésirables cardiovasculaires que de fortes doses de diclofénac.

Cette étude n'est donc ni pertinente, ni très éthique. Pourquoi la HAS la présente-t-elle associée au plus haut niveau de preuve scientifique ?

Au terme des études présentées par l'argumentaire de la HAS, il est possible de conclure que :

- Des études de niveau de preuve 1 révèlent que tous les coxibs augmentent les risques cardiovasculaires, tels les infarctus du myocarde, en comparaison du placebo, mais aussi en comparaison des AINS classiques.
- Les études ne révélant pas de différence entre les coxibs et les AINS classiques sont de faible niveau de preuve (soit parce que les études sont observationnelles, soit parce qu'elles ont des biais structurels majeurs tels que des comparateurs AINS classiques inadéquats).

Mais que dit la HAS ? « *Les AINS augmentent le risque d'évènement cardiovasculaire et la mortalité par cause cardiovasculaire. Le rofécoxib [qui n'est plus commercialisé en France] est probablement l'AINS qui majore le plus ce risque.*

Le célécoxib semble augmenter ce risque d'évènement cardiovasculaire dans des études mais devant l'existence d'études contradictoires où il ne semble pas présenter un risque supplémentaire par rapport aux autres AINS, il n'est pas possible de conclure. »

A l'inverse, Topol et Falk, dans l'édition du Lancet du 21 août 2004, expriment ceci : « *It is hard to imagine the justification for this extraordinary adoption of coxibs in light of marginal efficacy, heightened risk, and excessive cost compared with traditional NSAIDs* » ; en français, cela donne : « il est difficile d'imaginer comment justifier l'extraordinaire engouement pour les coxibs en regard de leur efficacité marginale, leurs risques élevés et leur coût excessif, par rapport aux AINS conventionnels » (102).

Les autres données de la science, non mentionnées par la HAS :

Il est indispensable de rappeler dans quelles conditions scandaleuses le rofécoxib (Vioxx[®]) n'est plus commercialisé en France, mais également dans le monde entier. Le rofécoxib est connu pour avoir engendré un nombre de décès d'origine cardiovasculaires de grande ampleur et sans commune mesure avec les autres AINS. La HAS dans son argumentaire paraît minimiser l'ampleur des dégâts sanitaires causés par le rofécoxib.

Le rofécoxib (ex-Vioxx[®]) était commercialisé en France dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde en 2000, puis retiré du marché mondial quatre ans plus tard en raison d'un excès d'effets indésirables cardiovasculaires avec augmentation de la mortalité totale (essais APPROVE et VIGOR) (103). Une estimation américaine a fait état d'environ 30 000 infarctus et morts subites, imputables aux Etats-Unis au rofécoxib, sans compter les accidents cérébraux. Graham DJ est un expert de la FDA qui a été auditionné par le Sénat américain suite au retrait du Vioxx[®]. Spécialiste des effets indésirables du médicament, il a calculé qu'entre 88 000 et 139 000 Américains pourraient attribuer leur accident cardiovasculaire au Vioxx[®]. Entre 30 et 40% en seraient morts selon cet expert (88).

L'agence européenne du médicament (EMA) en avril 2005 affirme que « *l'augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires est un effet de classe des inhibiteurs de la COX-2* » (97).

L'essai TARGET, publié en août 2004 dans le Lancet, a comparé le lumiracoxib de la firme Novartis (non commercialisé en France) versus naproxène sur 18 325 patients arthrosiques suivis pendant un an. Les résultats sont un excès d'infarctus du myocarde en défaveur du coxib (0.38% versus 0.21%, mais de manière non statistiquement significative). Les patients à risque cardiovasculaire avaient été exclus (104).

Le valdécoxib (ex-Bextra[®]) n'a jamais été commercialisé en France mais a été retiré du marché aux Etats-Unis d'Amérique, puis en Europe en avril 2005, du fait d'effets indésirables cardiovasculaires et cutanés graves (97).

Le parécoxib (Dynastat[®]) est transformé in vivo en valdécoxib (ex-Bextra[®]). Le parécoxib a été retiré du marché suisse en mai 2005, l'Agence suisse du médicament considérant qu'on ne peut exclure que les risques du parécoxib soient similaires à ceux du valdécoxib, son métabolite. Le parécoxib s'est vu refuser son AMM états-unienne en 2005 (97). A ce jour, en France et dans l'union Européenne, le parécoxib reste sur le marché.

En Europe, début 2005, tous les coxibs sont devenus contre-indiqués en cas de cardiopathie ischémique et d'accident vasculaire cérébral. L'étoricoxib est également contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle non contrôlée (97).

Un article du JAMA en 2005 préconise d'éviter ces agents en première ligne, étant donné leur coût considérablement plus élevé, leur bénéfice marginal par rapport aux AINS conventionnels et les risques cardiovasculaires connus (105).

En 2006, l'Afssaps note que « *les coxibs sont contre-indiqués en cas de cardiopathie ischémique avérée, d'artériopathie périphérique et/ou d'antécédent d'accident vasculaire cérébral* », contre-indications absolues qui n'existent pas pour les AINS classiques. Ce message ajouté dans les RCP des coxibs avale un sur-risque cardiovasculaire en comparaison aux AINS classiques. Il est également écrit en page 2 : « *chez les patients présentant des antécédents de maladie coronarienne et traités par un coxib, rechercher une aggravation de l'état clinique. Toute manifestation clinique évocatrice impose l'arrêt du traitement et une réévaluation de la pathologie concernée* » (106).

3.1.2.5. D'autres données de toxicité non évoquées par la HAS

Aucune donnée sur les effets indésirables graves hépatiques ou cutanés n'est présentée par la HAS. Pourtant :

1. « *Les coxibs comme les AINS conventionnels peuvent être la cause de réactions cutanées très rares, mais graves, à type de Syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson. En ce qui concerne le célécoxib, les études cliniques pré et post-AMM montrent que le risque de réactions à type d'éruptions cutanées pourrait être plus élevé qu'avec les autres AINS* » (107).
2. Le lumiracoxib (ex-Prexige[®]), non commercialisé en France, a été retiré du marché en 2007 dans divers pays en raison d'atteintes hépatiques graves.

3.1.2.6. Le coût des coxibs

Le coût des coxibs n'est pas abordé dans le guide de pratique de la HAS.

En 2001, le célécoxib coûtait à la Sécurité Sociale française 125 millions d'euros, se plaçant au troisième poste des dépenses médicamenteuses (91).

L'analyse des données Medic'AM de la CNAMTS révèle un coût d'environ 734 millions d'euros entre 2001 et 2009 (59). Ce qui porte un **coût total de remboursement, pour tous les régimes de l'Assurance Maladie, à plus d'un milliard d'euros remboursés entre 2001 et 2009** (les données de la CNAMTS correspondant à environ 70% des dépenses tous régimes confondus) (ANNEXE 5).

Malgré une baisse des prix (en rapport avec une baisse de l'ASMR), le célécoxib a coûté 23 millions d'euros en 2009 pour la seule CNAMTS (ANNEXE 5).

En 2010, 400 mg de Celebrex[®] par jour (dose maximale autorisée) coûte 5 à 6.5 fois plus cher que 1 200 mg d'ibuprofène³² par jour (dose maximale autorisée) (62).

³² Le Coût de Traitement Journalier (CTJ) de l'ibuprofène RPG[®] 1 200 mg/jour = 0.267 euro et le CTJ du Celebrex[®] 400 mg/jour = 1.71 euro.

3.1.2.7. La HAS fait l'impasse sur la balance bénéfices-risques et le coût des coxibs

La HAS ne parle pas du coût excessif des coxibs en comparaison aux AINS classiques alors que chaque année, le déficit de l'Assurance Maladie s'aggrave. Est-ce bien normal ?

La HAS oublie d'évoquer les milliers de décès liés au rofécoxib, alors même que selon les termes de l'Agence européenne du médicament, il y a un effet de classe des coxibs, du moins pour la toxicité cardiovasculaire, phénomène illustré par le retrait de nombreux coxibs dans plusieurs pays du monde. Est-ce bien normal ?

La HAS oublie d'évoquer les contre-indications cardiovasculaires des coxibs, contre-indications qui n'existent pas pour les AINS classiques tel que l'ibuprofène. Est-ce bien normal ?

La HAS présente la publication biaisée de l'étude CLASS favorable aux coxibs et annotée du niveau de preuve le plus fort, alors qu'il s'agit d'un exemple notoire de manipulations des résultats, ayant entraîné à plusieurs reprises une ré-analyse de l'ensemble des données aboutissant finalement à la démonstration d'absence de supériorité des coxibs pour la tolérance digestive. Comment les experts de la HAS prennent-ils leurs décisions dans le choix de la bibliographie ?

Quand ces recommandations mettent sur le même plan coxibs et AINS, n'y a-t-il pas finalement tromperie ? Quand la revue Prescrire préconise clairement et à plusieurs reprises le retrait de ces molécules, comment se fait-il que les experts de la HAS ne puissent pas conclure ?

Si la HAS « *ne peut pas conclure* », il est pourtant clair que les coxibs ont une balance bénéfices-risques défavorable et un coût pour la Sécurité Sociale totalement indécent, en comparaison de molécules anti-inflammatoires classiques ayant un plus long recul d'utilisation, avec une efficacité similaire, mais une moindre toxicité cardiovasculaire.

3.2. Le guideline « Spondylarthrites »

La recherche documentaire a été effectuée de janvier 1990 à septembre 2008, et la RPC a été validée en décembre 2008 (18). Un guide médecin ALD (n°27) diffusé par la HAS aux praticiens reprend les conclusions de cette recommandation.

La synthèse des recommandations présente le traitement AINS comme traitement de première intention mais aucun mot n'est dit de la sous-classe des coxibs, et la recommandation proprement dite est tout aussi pauvre en information.

Dans l'argumentaire, les niveaux de preuve et les grades des recommandations ne sont pas toujours clairement notés.

L'argumentaire présente des données de tolérance digestive mais aucun chapitre ne concerne la question des effets indésirables cardiovasculaires des AINS et des coxibs. Pourtant, depuis la RPC sur la polyarthrite rhumatoïde, une étude de grande ampleur est parue sur le sujet en 2007.

Il s'agit d'une équipe anglaise qui a réalisé une méta-analyse de 55 essais cliniques randomisés, en double aveugle, avec l'objectif de quantifier le risque d'infarctus du myocarde sous coxibs (109). L'étude concernait un peu plus de 99 000 patients. Les résultats révèlent un sur-risque d'infarctus avec les coxibs comparés au placebo (RR=1.46 ; IC 95% de 1.02 à 2.09), mais également par rapport aux AINS classiques (RR=1.45 ; IC 95% de 1.09 à 1.93). Et l'étude ne retrouve pas de différence entre les divers coxibs utilisés (rofécoxib, étoricoxib, valdécoxib, lumiracoxib et célécoxib).

Pourquoi les experts de la HAS n'ont-ils pas évoqué dans ce guide, les données de toxicité cardiovasculaire, cutanée et hépatique des coxibs ? Comment se fait-il que les experts de la HAS aient choisi de présenter les AINS et les coxibs sans évoquer ces risques graves ?

En outre, la question du coût des coxibs n'est toujours pas abordée.

In fine, ces carences majeures ne discréditent-elles pas le travail documentaire et d'analyse des experts en charge d'élaborer cette *Recommandation pour la Pratique Clinique* ?

Le célécoxib (Celebrex[®]) a bénéficié d'une extension d'indication en 2009 : ce médicament peut désormais être prescrit dans la spondylarthrite ankylosante... avec la caution des experts de la HAS.

4. Place des coxibs dans l'arsenal thérapeutique ?

La HAS, au travers de deux recommandations récentes, concernant deux pathologies chroniques (polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante), et aux conclusions diffusées via des guides ALD, place à égalité les coxibs et les AINS classiques en termes d'intérêt thérapeutique et de tolérance.

Certaines analyses ou conclusions des experts de la HAS ne correspondent pas aux données brutes en leur possession.

L'examen des preuves scientifiques permet de penser que les coxibs ont une balance bénéfices-risques clairement défavorable au regard de celle des AINS classiques, plus anciens et moins coûteux.

En outre, notre revue de littérature montre que les experts de la HAS n'ont pas mentionné certaines données de bon niveau de preuve. Pourquoi ?

Les revues indépendantes des compagnies pharmaceutiques rejettent l'ensemble de la classe des coxibs depuis le début de leur commercialisation voilà dix ans. Pourquoi existe-t-il de telles différences entre les conclusions de la HAS et celles des revues indépendantes ?

Ces recommandations médicales ne correspondent pas aux données actuelles de la science. Elles ne sont donc pas dans l'intérêt des soignants, pas plus que dans celui des malades. En France, l'Arcoxia[®] (étoricoxib) a été récemment autorisé dans l'arthrose, et l'Onsenal[®] (célécoxib) a été autorisé en 2010 dans la polyadénomatoïse colique familiale. Alors que ces molécules présentent des risques avérés, et malgré le scandale Vioxx[®], les recommandations de la HAS et les autorisations récentes de mise sur le marché de ces médicaments paraissent difficilement compréhensibles.

V. QUATRE RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE NON CONFORMES AUX DONNEES DE LA SCIENCE

Ce premier chapitre vient d'exposer quatre recommandations professionnelles émises par des autorités en charge de la santé publique, qui ne reflètent pas l'ensemble des données de la science.

Ces recommandations sanitaires ne peuvent donc se prévaloir de l'exigence scientifique requise par la médecine basée sur les meilleures données scientifiques du moment.

A la lecture des faits présentés dans cette première partie de thèse, il paraît difficile de penser que les omissions de certaines études, ou la présentation erronée de certains résultats, soient le fait d'une inexpérience ou d'un manque de savoir des experts en charge de ces recommandations, ou le fait de simples désordres organisationnels dans le processus de validation de l'expertise.

Nous allons maintenant tenter d'exposer les raisons qui tendent à démontrer que le système d'expertise en charge de ces recommandations est sous influence d'un des plus puissants lobbies industriels de la planète.

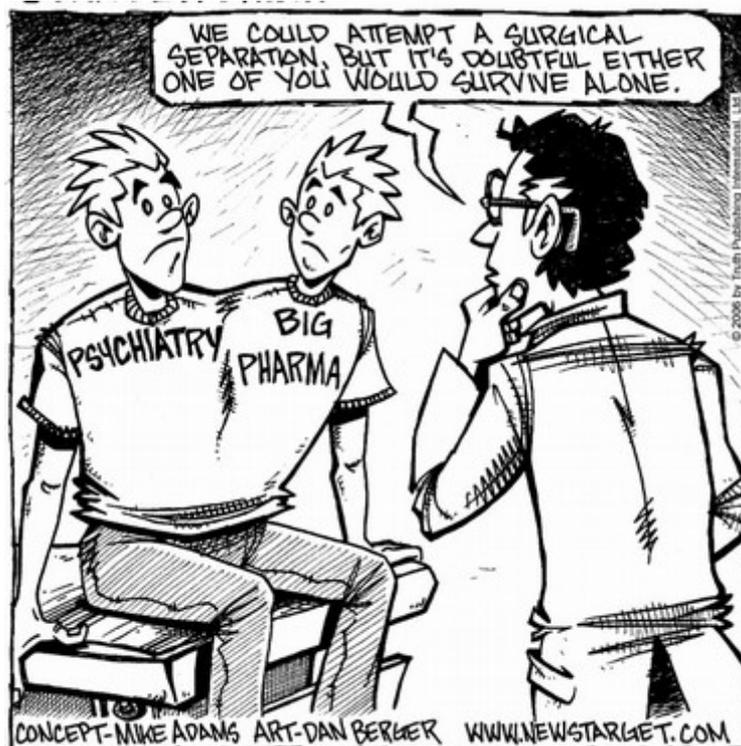
PARTIE II

PARTIE II: LES RECOMMANDATIONS SANITAIRES PUBLIQUES SONT-ELLES SOUS DEPENDANCE INDUSTRIELLE ?

I. LA STRATEGIE GLOBALE D'INFLUENCE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1. Le lobby pharmaceutique

Les scandales médicamenteux évoqués en introduction ont révélé que le monde de la santé est sous l'emprise des industriels du médicament. Ces derniers ont acquis un pouvoir d'influence aussi démesuré que leur chiffre d'affaires (ANNEXE 6). Le *Big Pharma* est le surnom d'un des lobbies industriels les plus puissants du monde, exerçant sa mainmise à tous les niveaux du système de santé.



Traduction : Nous pourrions tenter une séparation chirurgicale, mais je doute que chacun de vous puisse survivre seul.

Les compagnies pharmaceutiques justifient souvent l'importance de leur chiffre d'affaires en arguant que la recherche et la production de molécules innovantes coûtent chers et doivent, de ce fait, être rentabilisées par des bénéfices proportionnels aux coûts investis. La réalité est tout autre. L'innovation thérapeutique est en panne depuis une vingtaine d'années et la plupart des médicaments qu'elles commercialisent à prix d'or ne sont que de simples copies sans intérêt³³ de molécules plus anciennes et moins chères (ANNEXES 7 et 7 bis). Pour pouvoir vendre de telles copies, les firmes accroissent de plus en plus leurs dépenses promotionnelles en investissant dans des activités de lobbying, au détriment de leur budget recherche et développement.

Nous pourrions penser que ces assertions proviennent du *vulgum pecus* ou de contestataires mal informés. Ce à quoi il convient de répondre par la négative puisque ces affirmations sont le fruit de comptes-rendus officiels publiés à travers le monde (19, 88).

En France, ces rapports se sont multipliés depuis le scandale Vioxx°. Ils ont tous été rendus publics et sont facilement accessibles sur internet (110):

- Rapport sénatorial en 2006 : « *Les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments.* »
- Rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) en 2006 : « *Mission relative à l'organisation juridique, administrative et financière de la formation continue des professions médicales et paramédicales.* »
- Rapport de l'IGAS en 2007 : « *L'information des médecins généralistes sur le médicament.* »
- Rapport de l'IGAS en 2007: « *Encadrement des programmes d'accompagnement des patients, associés à un traitement médicamenteux, financés par les entreprises pharmaceutiques.* »
- Rapport de la Cour des Comptes en 2007 : « *La dépense du médicament.* »

³³ On appelle ces molécules des « Me-too », c'est-à-dire des « moi-aussi je veux être sur le marché » (19, 88).

- Rapport Sénatorial en 2010 : « *Commission d'enquête sur le rôle des firmes pharmaceutiques dans la gestion par le gouvernement de la grippe A (H1N1).* »
- Et plus récemment, le rapport de l'IGAS en 2011 : « *Enquête sur le Mediator* » appuyé par un rapport non-institutionnel réalisé à la demande du Président de la République française par Messieurs les Professeurs Philippe Even, président de l'Institut Necker, et Robert Debré, député de Paris : « *Rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments.* »

Cette liste n'est probablement pas exhaustive mais elle est révélatrice de la prise de conscience par les pouvoirs publics des conséquences néfastes des liens étroits tissés par le lobby pharmaceutique avec les acteurs de la santé et les dirigeants politiques.

Extraits (page 33) du rapport de l'IGAS de 2007 « Encadrement des programmes d'accompagnement des patients associés à un traitement médicamenteux, financés par les entreprises pharmaceutiques » (111) :

« [...] Ces tentatives réitérées d'accéder directement au public et au patient sont problématiques quand on considère l'emprise de l'industrie pharmaceutique sur quasiment l'ensemble des secteurs du système de santé. Cette emprise, en France comme dans d'autres pays, paraît d'autant plus excessive qu'elle n'est pas manifeste.

[...] Il n'est pratiquement pas un secteur où les entreprises pharmaceutiques ne jouent un rôle significatif, sinon déterminant :

- l'industrie pharmaceutique intervient également dans le financement d'associations de malades, au point, parfois, de les créer de toutes pièces. Certaines associations soutenues se voient positionnées comme interlocutrices privilégiées par les institutions internationales, notamment par la Commission européenne ;*
- les entreprises ne sont pas absentes de la formation initiale des médecins ;*
- elles contribuent très largement au financement de leur formation continue ;*
- elles s'immiscent dans celui de l'évaluation des pratiques professionnelles ;*
- elles assurent majoritairement le financement de l'AFSSAPS ;*
- elles assurent de façon sinon quasi-monopolistique du moins très excessive l'information des professionnels de santé ;*
- elles participent à l'information des patients, en étant parfois à l'origine de campagnes de sensibilisation précoces au caractère parfois trompeur ;*
- elles contribuent au financement de campagnes d'éducation pour la santé ;*
- elles participent largement à la définition de nouveaux périmètres de définition de maladies, de critères permettant d'évaluer les thérapeutiques nouvelles. Elles interviennent pour abaisser les seuils de facteurs de risque, contribuant ainsi, pour certains, à une « médicalisation » excessive de la société ; dans certains cas même, elles induisent la création de nouvelles pathologies. Au point que ces interventions ont été à l'origine d'une expression nouvelle pour les caractériser aux Etats-Unis : le façonnage de nouvelles maladies (disease mongering). »*

Une des grandes forces du lobbying est de développer ses stratégies d'influence dans l'ombre. Les procédés d'infiltration et d'influence des lobbyistes sont variés et par définition souvent inconnus. Aux procédés de lobbying admis (en ce sens qu'ils ne sont pas hors-la-loi) s'ajoutent des procédés vénaux qui s'opèrent sous le manteau et de facto difficiles à démontrer (112).

Il est d'ailleurs intéressant de se pencher sur l'étymologie des mots *Lobby* et *Lobbying*.

Les dictionnaires usuels tels Le Larousse ont choisi une formulation simpliste pour définir le mot *Lobby*: « *groupe de pression* ». Le *Lobbying* est quant à lui défini comme l'« *action menée par un lobby*. »

L'origine du mot anglais *lobby* signifie littéralement « *vestibule* » ou « *couloir* ». Les premières utilisations dites politiques de ce terme datent du XIX^e siècle. Dès 1830, le terme *lobby* désignait les couloirs de la Chambre des Communes britannique où les membres de groupes de pression pouvaient venir discuter avec les membres du parlement. C'était précisément un espace échappant aux échanges codifiés et contrôlables (113).

Mais ces définitions omettent toujours de dire le plus important, à savoir que l'objectif final du lobbying est le plus souvent économique. On définit communément le lobbying comme l'activité qui consiste à agir auprès des responsables politiques pour obtenir une attitude favorable à un groupe d'intérêt. Mais Roger Lenglet, philosophe et spécialiste des questions de lobbying rappelle que « *cette définition simpliste ne dit rien de ses rapports à la légalité et à l'éthique, de son caractère spécifique quand il est exercé par des lobbyistes professionnels intervenant pour des entreprises à vocation commerciale. Elle ne permet pas de prendre conscience du fait que son opacité, son développement et son mercantilisme déséquilibrent notre démocratie, ni de saisir les problèmes économiques, sociaux et sanitaires qu'ils entraînent* » (112).

De telles définitions de cette activité ne permettent plus de distinguer un simple groupe de citoyens ou de militants, d'un cabinet de lobbying. La relégation de la finalité économique n'aide guère à lever la confusion devenue ordinaire de nos jours entre l'intérêt particulier et l'intérêt de la collectivité. Examiner ce que proposent les cabinets de lobbying à leurs clients est sans doute l'une des meilleures façons de savoir ce qu'est le lobbying. Comme la plupart des entreprises, ces officines exposent les compétences générales qu'elles offrent. L'éventail des offres exposées (liste non exhaustive) est ajouté en annexe (ANNEXE 8).

Extraits du livre « Lobbying et santé. Ou comment certains industriels font pression contre l'intérêt général » de Roger Lenglet (112) :

« Le lobbying [est] un métier de metteur en scène, quand les commanditaires y mettent les moyens, décidant de l'orientation des projecteurs, des maquillages, des déguisements, des discours et souvent du casting lui-même, c'est à dire du choix des acteurs et de leur importance respective : représentants du monde économique, politique, scientifique, associatif ou syndical qui occuperont, au gré des objectifs, le devant de la scène ou l'arrière-plan. Métier avec ses techniques mondaines, ses grandes pressions et ses petits arrangements. Métier où l'épaisseur du carnet d'adresses et la maîtrise des réseaux sont des armes décisives pouvant se substituer à l'examen serein du dossier. [...] Les scandales de l'amiante et de certains médicaments trop vite autorisés ont révélé que les lobbyistes aguerris ont organisé des duperies collectives. Les cabinets de lobbying travaillant au sein de certaines industries diffusant des produits dangereux peuvent mener à des campagnes de désinformation d'un cynisme sans borne. [...] Chacun [peut comprendre] que cette activité a un impact sanitaire considérable grâce à ses pressions permanentes sur les évolutions législatives, juridiques, économiques et sociales, ainsi que sur l'opinion. [...] Par exemple, les lobbyistes ont fait proliférer les clubs de réflexion et d'influence. [...] Leur but est fondamentalement d'agir sur l'opinion des décideurs tout en créant les conditions intellectuelles et morales ou idéologiques qui favorisent cette influence. Leur développement est si important et il intègre tant de leaders d'opinion que, malheureusement, il a fini par engendrer la confusion avec les groupes de réflexions d'universitaires ou de chercheurs réellement indépendants des lobbies. On retrouve là une confusion qui profite à tous les amalgames. »

Concernant le secteur de la santé, le rapport « Corruption et Santé » réalisé en 2006 par l'ONG³⁴ Transparency International montre que tous les pays sont touchés. Il révèle aussi que l'usage très commun de commissions discrètes pour influencer les décisions ne cible pas seulement les politiques mais aussi les chercheurs et les leaders d'opinion (114).

³⁴ ONG : Organisation Non Gouvernementale.

2. Leaders d'opinion, une des clés du lobbying pharmaceutique

2.1. Qu'est ce qu'un leader d'opinion ?

Le concept de leader d'opinion a été théorisé par les sociologues américains Elihu Katz et Paul Lazarsfeld dans les années 1940 à l'occasion de la première enquête de sociologie électorale de l'histoire. Pour eux, les électeurs évoluent dans des réseaux sociaux, au sein desquels ils sont soumis à des influences. Au cœur de ces réseaux, les leaders d'opinion sont des personnes qui, du fait de qualités objectives (un meilleur accès ou une meilleure connaissance de l'information,...) et subjectives (une meilleure maîtrise du verbe et de la plume, un physique avenant,...), disposent d'une légitimité au sein d'un public déterminé. Chacun de nous est confronté à différents leaders d'opinion en ce qu'il fréquente différents réseaux sociaux (115).

Les sociétés spécialisées en marketing définissent toutes de la même façon ce qu'est un leader d'opinion. C'est un individu qui par sa notoriété, son expertise, ou son activité sociale intensive, est susceptible d'influencer les opinions ou les actions d'un grand nombre d'individus. L'approche des leaders d'opinion est une forme de relation publique ou de marketing viral (le marketing viral ou *buzz marketing* vise à diffuser un message publicitaire à une vitesse exponentielle, généralement en s'appuyant sur les réseaux sociaux). Le leader d'opinion est un utilisateur actif des médias. Il est reconnu par ses pairs et plus particulièrement par ceux qui acceptent ses avis (116).

Dans le domaine médical, les leaders d'opinion correspondent aux experts susceptibles de représenter une référence pour les médecins (principalement des spécialistes Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers, alias PU-PH). Dans les pays anglophones, on parle de *Key opinion leaders*.

En juin 2008, le British Medical Journal aborde cet épineux sujet. La première de couverture donne le ton : un pantin est affublé d'une blouse blanche et d'un stéthoscope autour du cou, au côté duquel on peut voir en lettres majuscules l'inscription « Should the drug industry use key opinion leaders ? » (« L'industrie pharmaceutique devrait-elle employer des leaders d'opinion ? ») Le site internet du BMJ permet la visualisation de deux vidéos d'un témoignage d'une ancienne visiteuse médicale, dans un article signé par Ray Moynihan et qui s'intitule : « Key

opinion leaders : Independent experts or drug representatives in disguise ? » (« Leaders d'opinion : des experts indépendants ou des VRP déguisés ? ») (117, 118).

Kimberly Elliott est l'ancienne visiteuse médicale qui témoigne pour le BMJ. Elle a travaillé aux Etats-Unis entre 1989 et 2007 pour le compte de compagnies pharmaceutiques parmi les plus connues. Elle évoque les leaders d'opinion comme des leaders de la pensée médicale, acteurs déterminants d'une stratégie globale de marketing et de communication dans le but de vanter les produits du Big Pharma. Elle raconte comment elle entraînait les leaders d'opinion vers un discours à sens unique qui vantait les produits de la firme qui l'employait : que dire d'un médicament, que passer sous silence, comment répondre à des questions spécifiques posées par les médecins courtisés, etc. Kimberly Elliott n'hésite pas à dire que son rôle était d'en faire des « *champions [dans la vente] d'un produit.* »

Elena Pasca, fondatrice du blog Pharmacritique et spécialiste des questions de lobbying pharmaceutique, nous livre son analyse : « *Les leaders d'opinion sont finalement considérés comme des visiteurs médicaux par les firmes qui les paient pour qu'ils implémentent la stratégie la plus apte à faire vendre un maximum de leurs médicaments. Il s'agit de VRP, de représentants de commerce [...]. Ils réussissent à convaincre là où un visiteur médical suscite encore de la méfiance ou un réflexe de recul... La visite médicale peut difficilement cacher son caractère commercial, alors que les paroles de tel grand ponte donneront l'impression d'exprimer surtout le dernier cri en matière de progrès thérapeutique...* » (117)

Les laboratoires pharmaceutiques sont d'ailleurs en capacité de mesurer avec précision le retour sur investissement qu'ils obtiennent suite au lancement d'une campagne marketing de leurs produits avec la complicité (consciente ou inconsciente) des leaders d'opinion. Les compagnies pharmaceutiques payent des sociétés chargées de décrypter les chiffres de vente des médicaments et leur nombre de prescriptions, dans tel ou tel secteur géographique, avant et après intervention d'un leader d'opinion.

De quelles manières agissent les leaders d'opinion pour le compte de l'industrie ? La réponse nous est donnée par l'existence de logiciels web permettant aux firmes de repérer quel médecin, quel expert d'une spécialité donnée est susceptible de leur rapporter le plus, en termes de bénéfices financiers. Ainsi, des logiciels KOL (Key Opinion Leaders) sont spécifiquement conçus par des sociétés spécialisées travaillant pour le compte des firmes pharmaceutiques.

Heartbeat et ses deux divisions, Heartbeat Software et Heartbeat Experts, sont les principaux prestataires internationaux de "solutions de gestion" de Key Opinion Leader (119). Heartbeat Software, le principal fournisseur mondial de logiciels de gestion KOL et Heartbeat Experts, le principal fournisseur de services de conseil et d'identification de leaders d'opinion, ont plus que doublé leur profit en 2009, leur chiffre d'affaires enregistrant une croissance de 40%. La société Heartbeat travaille pour le compte de quinze des trente plus grandes sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques sur « *l'identification, la segmentation, le profilage, la cartographie des réseaux d'influences, la planification KOL et l'accès au marché.* » Elle se vante de travailler avec plus de « *100 clients sur la gestion des KOL, des conférenciers, des présentations en diapositives, l'accès au marché et les projets de politiques.* »

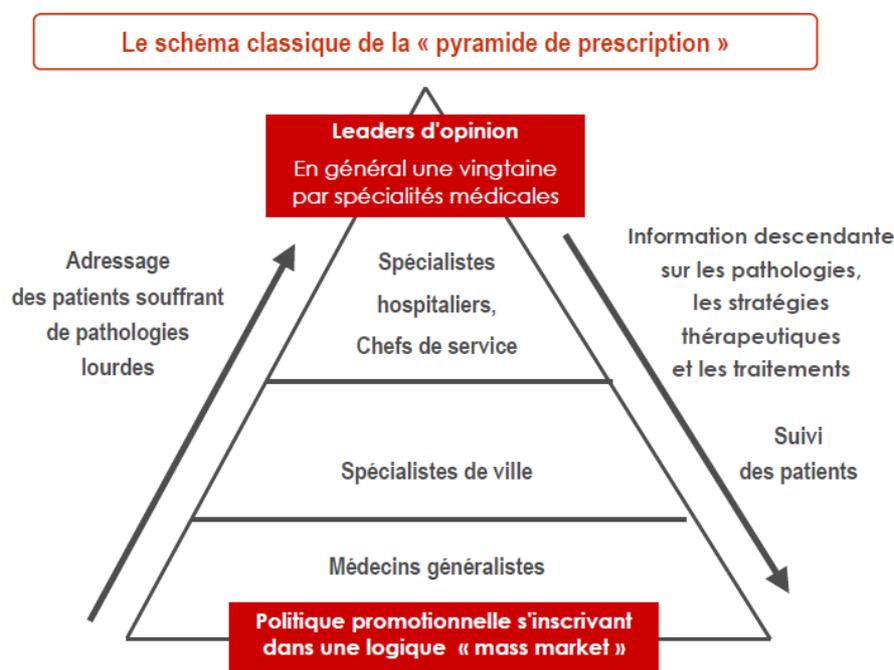
Selon Larry Cohen, vice-président exécutif global de Heartbeat, « *le paysage de la gestion de KOL est en constante évolution et nos clients ne cherchent plus seulement une solution de gestion des médecins leaders d'opinion. Aujourd'hui, par exemple, nous aidons nos clients à gérer et à identifier des prescripteurs clés susceptibles d'avoir un impact sur la stratégie d'accès au marché d'un produit.* »

Un cadre supérieur de cette société affirme : « *c'est une chose que d'identifier les leaders d'opinion principaux et d'en créer des listes, mais nous allons bien plus loin que cela [...]. Nous travaillons en collaboration avec nos clients pour définir des critères de segmentation qui satisfassent leurs besoins en marketing. Nous mettons ensuite à jour les données que nous possédons sur ces KOL, et ce, quotidiennement. Nous nous assurons ainsi de disposer de classements constamment à jour, ce qui nous permet d'avertir immédiatement nos clients lorsqu'un nouveau KOL répond aux critères qu'ils ont définis* » (120).

Le site web de la compagnie précise que même si les leaders d'opinion ne sont pas toujours en situation de prescrire beaucoup eux-mêmes, ils sont rentables parce qu'ils « *influencent des milliers de prescripteurs et donc les prescriptions à travers la communication sur leurs recherches (bien souvent sponsorisées par l'industrie), les conférences, les publications, ainsi qu'à travers leur activité de conseiller scientifique, leur participation à des comités de rédaction de grands journaux scientifiques, des sociétés savantes, des commissions et des groupes de travail chargés des guides de pratique clinique* » (119).

Les leaders d'opinion sont également installés dans la presse médicale ou sur les plateaux de télévision.

Eurostaf & Direct Research, une société d'études et de conseil à laquelle a recours l'industrie pharmaceutique, illustre les propos précédents de façon très pédagogique (121) :



**Les politiques promotionnelles des laboratoires pharmaceutiques en France :
quelles perspectives à l'horizon 2012 ?- Eurostaf & Direct Research.**

2.2. Les leaders d'opinion en France, l'exemple de l'AFEM

En France, le rôle des leaders d'opinion a été illustré par un scandale impliquant l'AFEM (Association Française de l'Etude de la Ménopause) et son fondateur le Dr Henri Rozenbaum. L'un des combats du Dr Rozenbaum, président médiatique de l'AFEM, est de convaincre les femmes de 50 ans de prendre le Traitement Hormonal Substitutif (THS) pour mieux supporter les troubles du climatère. A en croire cet expert de la ménopause qui est interviewé sur la cinquième chaîne de télévision française en 1991, ces hormones permettent une « diminution de 50% des maladies cardiovasculaires », une « diminution de 100% de l'ostéoporose ou à peu près », une « diminution des cancers de l'utérus et de l'ovaire » et « pas d'effet aggravant en ce qui concerne le cancer du sein » (122).

L'AFEM présente alors le THS comme incontournable en révolutionnant la qualité de vie des femmes de plus de 50 ans. Pourtant ce discours dithyrambique ne fait pas

l'unanimité dans la communauté médicale. Ce à quoi le Dr Rozenbaum répond dans la même émission télévisée : « *ce que je veux dire : le médecin à l'heure actuelle qui dit [que] "les hormones ça donne ceci, les hormones ça donne cela, moi je pense que c'est mauvais, etc." c'est la médecine du 19^{ème} siècle !* » (122)

Mais en 2002 et 2003, des études anglo-saxonnes démontrent clairement que le THS augmente le risque de cancer de l'ovaire, le risque de cancer du sein et augmente les accidents cardiovasculaires. A tel point que l'Afssaps se saisit de la question. En janvier 2003, dans une note envoyée aux médecins, elle avertit que le THS doit, dorénavant, être le plus court possible et ne doit pas excéder cinq ans d'utilisation. Le Dr Rozenbaum, alors président de l'AFEM, s'engage dans une campagne de lobbying médiatique pour défendre le THS. Dans une émission médicale grand public, il déclare : « *le principe de précaution, je veux bien, mais il a des limites !* » (122). En août 2003, l'AFEM envoie une note d'information aux médecins généralistes en se démarquant des recommandations de l'Afssaps et des conclusions des études anglo-saxonnes. Dans ce document, il est clairement écrit qu' « *il n'existe à ce jour aucun argument scientifique pour fixer une limite à la durée d'un THS.* »

Le Dr Dominique Dupagne, médecin généraliste parisien, est fondateur et administrateur du site internet Atoute.org, site qui propose des forums médicaux et des articles sur la pratique, l'enseignement, l'éthique et la déontologie médicale. Comme bon nombre de ses confrères, le Dr Dupagne est surpris par le ton et la position de l'AFEM. Il s'en émeut sur son site, dans lequel il met clairement en cause la subordination de l'AFEM et son président à l'industrie pharmaceutique (123). Le Dr Rozenbaum dépose alors une plainte en diffamation au Conseil de l'Ordre des médecins contre le Dr Dupagne. Ce dernier aura finalement gain de cause grâce à la production de documents démontrant clairement les liens étroits qu'entretenaient l'AFEM et son président avec les compagnies pharmaceutiques qui commercialisaient des THS.

Un des documents majeurs sur lequel le Dr Dupagne a appuyé sa défense est le rapport officiel de la MiRe-DRESS (Mission-Recherche de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques), commandé par le ministère de la santé en 2004 et intitulé : « *Au bénéfice du doute, les "notables de la ménopause" face aux risques du traitement hormonal substitutif* » (124).

Cet épais rapport de 252 pages accuse l'AFEM et le Dr Rozenbaum de collusions d'intérêts majeures avec l'industrie pharmaceutique. Mais surtout, il dresse un constat des facteurs nécessaires à la fabrication des « leaders d'opinion » et n'hésite pas à parler des techniques employées par ceux-ci pour servir le discours des industriels du médicament : « *omission du discours des opposants* », « *manipulation des sources et des chiffres* », « *omission des recommandations officielles* » et « *remise en cause de la neutralité des opposants.* »

3. Les *Recommandations pour la Pratique Clinique* peuvent-elles être épargnées par l'influence industrielle ?

Que des rapports en provenance de l'IGAS ou du Sénat se penchent sur la question du lobbying pharmaceutique en France (bien que le mot *lobbying* ne soit quasiment jamais prononcé) est un fait remarquable puisqu'il officialise et rend crédibles les prises de position de citoyens (*la philosophe Elena Pasca et son site Pharmacritique, des livres-témoignages*) ou de médecins (*Dominique Dupagne et son site atoute.org*), de collectifs de la société civile (*Que choisir, Sciences Citoyennes*) ou de collectifs de médecins (*Formindep*), ainsi que celles de la presse professionnelle indépendante (*la revue Prescrire*) qui crient ou criaient déjà haut et fort leur désarroi face à l'immixtion rampante de l'industrie dans tous les rouages du monde de la santé. Toutes ces sources font écho à une importante littérature mondiale en ce domaine.

La lecture de l'ensemble des rapports officiels français démontre et confirme que les missions philanthropiques déclamées à longueur de communiqués de presse par les dirigeants des grandes compagnies pharmaceutiques, sont loin de faire jeu égal avec la recherche d'accroissement de leur bénéfice financier. Mais le plus grave n'est pas là. Si le but de ces entreprises commerciales, dans le contexte d'un système capitalistique mondialisé, est bien d'augmenter leur chiffre d'affaires, le devoir et la vocation des dirigeants politiques d'un pays et des instances sanitaires en charge du médicament sont bien de défendre l'intérêt public et non le porte-monnaie des actionnaires.

A l'examen de ces rapports, force est de constater que ces obligations sont régulièrement bafouées : les confusions d'intérêts entre le monde industriel d'un côté, et le monde médical ou politique de l'autre, sont légions et non sans conséquences en termes de risques pour la santé et de coût économique pour la société (coût des soins et des hospitalisations pour raison iatrogène, coût du remboursement de médicaments inutiles ou à balance bénéfices-risques défavorable, et payés au prix fort).

Nous avons vu en introduction et en début de première partie de cette thèse l'importance conférée par la diffusion des *Recommandations pour la Pratique Clinique* en France, puisqu'il s'agit de références aussi bien pour les professionnels de santé que pour les pouvoirs publics, l'Assurance Maladie ou la justice.

Mais voilà, les rapports publics, à l'exception de la commission sénatoriale sur la grippe H1N1, n'analysent que peu le système d'expertise en charge de l'élaboration de ces recommandations. Tout se passe comme si elles devaient bénéficier, a priori, d'un blanc-seing, via l'indépendance affichée de la HAS et via la puissance normative intrinsèque que suscite leur méthodologie. Les experts en charge de ces recommandations seraient-ils exclus de la stratégie globale d'influence des laboratoires pharmaceutiques ? La médecine par les preuves serait-elle nécessairement vertueuse ? Serait-elle si vertueuse qu'on ne puisse remettre en question la façon d'utiliser les preuves scientifiques ?

En matière médicale, un moyen de révéler les influences est l'étude des conflits d'intérêts des acteurs en charge de promouvoir la santé, rendus en partie lisibles par le législateur grâce à des Déclarations Publiques d'Intérêts (DPI).

II. LES CONFLITS D'INTERETS

1. Définitions

Une définition simple pourrait être la suivante : le conflit d'intérêts est une situation de fait dans laquelle se trouve placée une personne face à deux intérêts divergents, un intérêt général et un intérêt particulier, devant lesquels elle a un choix à faire. Autrement dit, c'est une contradiction entre l'intérêt personnel et l'intérêt collectif que sert un responsable public.

Mais la notion reste délicate, parce qu'être en situation de conflit d'intérêts entre un intérêt général et un intérêt privé n'implique pas de sacrifier systématiquement l'intérêt général.

La définition du Conseil de l'Europe, en 2000, est la suivante : *« un conflit d'intérêts naît d'une situation dans laquelle un agent public a un intérêt personnel de nature à influencer ou paraître influencer sur l'exercice impartial et objectif de ses fonctions officielles. L'intérêt personnel de l'agent public englobe tout avantage pour lui-même ou elle-même ou en faveur de sa famille, de parents, d'amis ou de personnes proches, ou de personnes ou organisations avec lesquelles il ou elle a, ou a eu, des relations d'affaires ou politiques. Il englobe également toute obligation financière ou civile à laquelle l'agent public est assujéti. [...] L'agent public doit éviter que ses intérêts privés entrent en de tels conflits, qu'ils soient réels, potentiels ou susceptibles d'apparaître comme tels »* (125).

Une définition plus récente a été adoptée par l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economique) lors de la 29^{ème} session du Comité de la gouvernance publique, qui s'est tenue à Paris les 15 et 16 avril 2004 : *« un conflit d'intérêts implique un conflit entre la mission publique et les intérêts privés d'un agent public, dans lequel l'agent public possède à titre privé des intérêts qui pourraient influencer indûment la façon dont il s'acquitte de ses obligations et de ses responsabilités »* (126).

En France, le Service Central de Prévention de la Corruption (SCPC) a élaboré sa propre définition. Dans son rapport annuel de 2005, le SCPC considère qu'*« un conflit d'intérêts naît d'une situation dans laquelle une personne employée*

par un organisme public ou privé possède, à titre privé, des intérêts qui pourraient influencer ou paraître influencer sur la manière dont elle s'acquitte de ses fonctions et des responsabilités qui lui ont été confiées par cet organisme » (127).

L'intérêt personnel (ou privé) est compris de façon très large. Il peut être direct ou indirect, concerner la personne seule (dans ce cas, il est appelé intérêt propre) ou ses proches. Cet intérêt peut être de nature économique, financière, politique, professionnelle, idéologique, confessionnelle ou sexuelle.

En matière médicale, les anglo-saxons définissent depuis longtemps ce qu'ils appellent le « conflict of interest » (aussi appelé « competing interest ») : un conflit d'intérêts survient lorsque le jugement d'un professionnel sur un sujet d'intérêt principal est influencé et altéré par un intérêt secondaire (128).

Dans son rapport du 29 avril 2009, l'Institute of Medicine (IOM), l'Académie de médecine américaine, précise que (129) :

- Les intérêts primaires sont de promouvoir et protéger l'intégrité de la recherche, le bien-être des patients et la qualité de la formation médicale.
- Les intérêts secondaires peuvent inclure non seulement un gain financier mais aussi le désir d'avancement professionnel, la reconnaissance d'une réussite personnelle et des faveurs pour des amis et de la famille ou des étudiants et des collègues. Ils peuvent en outre procéder de convictions philosophiques, de croyances religieuses, ou de passions intellectuelles.

L'IOM ajoute que les intérêts financiers sont souvent mis en avant, notamment auprès de l'opinion publique, mais qu'ils ne sont pas nécessairement plus graves que les autres intérêts secondaires ; ils sont en revanche plus objectivables, plus opposables, plus quantifiables et plus réglementés.

L'aspect délicat du conflit d'intérêts est que l'on peut être en situation de conflit d'intérêts sans être malhonnête, sans n'avoir lésé personne. La malhonnêteté commence quand le conflit d'intérêts se traduit en prise illégale d'intérêts ou en corruption.

2. Conflit d'intérêts, prise illégale d'intérêts et corruption : des frontières grises

2.1. Des conflits d'intérêts à la corruption

Le lien entre un conflit d'intérêts et un acte de corruption n'est pas immédiat. Et le sujet est délicat à aborder. Evoquer ces questions, c'est encourir le reproche de rechercher une pureté dangereuse, une forme de totalitarisme. Marie-Laure Susini, dans son essai provocateur « Eloge de la Corruption », se fait ainsi l'avocat du diable : « *J'affirme que ce sont les incorruptibles qui sont dangereux. Les intègres inquisiteurs et rigoureux purificateurs, les vertueux leaders de folies collectives, les apôtres de la salubrité, les organisateurs de campagnes d'assainissement et de massacres, les éradicateurs du mal, les assassins par devoir. On dénonce autour de vous les corrompus ? Méfiez-vous plutôt de l'incorruptible. Au lieu de céder à l'obsession de traquer la corruption cachée, cherchez à reconnaître l'idéologie totalitaire de l'incorruptible* » (130).

L'agent public exerce l'autorité de l'Etat et occupe des fonctions qui influent sur les droits et les intérêts des citoyens. Dans le secteur privé, l'agent occupe des fonctions qui ont des répercussions sur l'activité et la survie de l'entreprise ou de l'association à laquelle il appartient. Les missions exercées bénéficient de la confiance que l'Etat ou l'organisme d'une part, les citoyens, les fournisseurs ou les clients d'autre part, mettent dans le comportement de l'agent, dans le professionnalisme des services qu'il assure.

Cependant, que ce soit dans le secteur privé ou public, des activités ou des responsabilités annexes peuvent venir influencer le comportement professionnel (conflit d'intérêts). L'agent ou le salarié peut être tenté de tirer un avantage personnel de sa fonction.

Dans les faits de corruption³⁵, le corrompu accepte d'agir ou de s'abstenir en échange d'un avantage quelconque, et favorise donc son intérêt personnel au détriment de celui de sa mission.

³⁵ Du verbe corrompre, venant du latin *corrumpere*, altérer, briser complètement, détériorer, physiquement ou moralement.

Selon Transparency International, « *la corruption consiste en l'abus d'un pouvoir reçu en délégation à des fins privées.* » Cette définition permet d'isoler trois éléments constitutifs de la corruption (131) :

- l'abus de pouvoir ;
- à des fins privées (donc ne profitant pas nécessairement à la personne abusant du pouvoir, mais incluant aussi bien les membres de sa proche famille ou ses amis) ;
- un pouvoir que l'on a reçu en délégation (qui peut donc émaner du secteur privé comme du secteur public).

Parmi les différentes formes de délit de corruption³⁶, deux retiennent notre attention : le délit de corruption passive et de trafic d'influence, et le délit de prise illégale d'intérêts.

2.2. Le délit de corruption passive et de trafic d'influence (article 432-11 du code pénal)

Il est défini comme suit (132) :

« Le fait, par une personne dépositaire de l'autorité publique, chargée d'une mission de service public, ou investie d'un mandat électif public, de solliciter ou d'agréer, sans droit, à tout moment, directement ou indirectement, des offres, des promesses, des dons, des présents ou des avantages quelconques pour elle-même ou pour autrui :

- *Soit pour accomplir ou s'abstenir d'accomplir un acte de sa fonction, de sa mission ou de son mandat ou facilité par sa fonction, sa mission ou son mandat ;*
- *Soit pour abuser de son influence réelle ou supposée en vue de faire obtenir d'une autorité ou d'une administration publique des distinctions, des emplois, des marchés ou toute autre décision favorable. »*

Ce délit est puni de dix ans d'emprisonnement et de 150 000 euros d'amende.

³⁶ Abus de biens sociaux, détournement de fonds, trafic d'influence, ingérence, prise illégale d'intérêts, enrichissement personnel, emplois fictifs, délit d'initié, népotisme ou favoritisme, sont les formes de corruption active et passive les plus répandues aujourd'hui.

2.3. Le délit de prise illégale d'intérêts (article 432-12 du code pénal)

Il est défini comme suit (133):

« Le fait pour une personne dépositaire de l'autorité publique ou chargée d'une mission de service public ou par une personne investie d'un mandat électif public, de prendre, recevoir et conserver, directement ou indirectement, un intérêt quelconque dans une entreprise ou une opération dont elle a, au moment de l'acte, en tout ou partie, la charge de la surveillance, de l'administration, de la liquidation ou du paiement. »

La prise illégale d'intérêts est un délit puni de cinq ans d'emprisonnement et de 75 000 euros d'amende.

L'article R.161-85 du Code de la Sécurité Sociale étend la sanction de la prise illégale d'intérêts à *« tout traitement par les membres ou collaborateurs de la HAS, d'une question dans laquelle ils auraient un intérêt direct ou indirect »* (134).

2.4. La conception française des conflits d'intérêts

Dans les deux formes de délits précédemment évoquées, l'intention coupable est caractérisée par le seul fait que l'auteur du délit a accompli sciemment l'acte incriminé. On ne se base donc que sur la réalité de faits avérés, et non sur l'idée que l'on se fait de la possibilité d'agir de la personne incriminée.

En droit français, un conflit d'intérêts n'est pas condamnable, seule la décision prise qui conduirait à favoriser un intérêt personnel au détriment de celui de l'organisme est condamnable. En revanche, dans de nombreux pays, le simple fait de se trouver en position de conflit peut être sanctionné, soit pénalement, soit administrativement.

Martin Hirsch³⁷, dans son livre « Pour en finir avec les conflits d'intérêts » rédigé dans les suites des remous médiatiques causés par la gestion gouvernementale controversée de la grippe H1N1 en 2010 et par l'affaire Woerth-Bettencourt, oppose deux conceptions du conflit d'intérêts (135) :

- Dans la conception française, le conflit d'intérêts n'est ni un délit pour le code pénal (le conflit d'intérêts n'est pas mentionné dans le code pénal), ni une faute du point de vue politique et administratif. Les délits qui existent sont la prise illégale d'intérêts, le délit de favoritisme ou la corruption. En d'autres termes, il faut avoir consommé pour être condamnable.
- Dans la plupart des autres pays, il en va autrement. La faute commence en amont, dès lors que l'on est en situation de devoir concilier des intérêts contradictoires. Pour les organisations internationales, c'est le simple fait de siéger dans la commission qui se prononce sur le sort d'une société avec laquelle on a des intérêts financiers, qui est une faute.

En d'autres termes, la France applique une stratégie de répression des conflits d'intérêts « transformés en délit », et non une véritable stratégie de prévention des conflits d'intérêts. Martin Hirsch nous explique qu'on parle d'ailleurs de conflit d'intérêts « potentiel » pour bien montrer qu'il n'est pas sûr de se réaliser : *« c'est un peu comme si le fait d'avoir de l'alcool dans le sang au volant ne devenait un délit que si un accident survenait. Voilà la conception française du conflit d'intérêts. Un conducteur est imbibé, mais il fait tranquillement le trajet : pas de délit. La même quantité d'alcool ne deviendrait constitutive d'un délit que si le conducteur fauchait un piéton. »* Martin Hirsch renchérit : *« c'est le talon d'Achille de la conception française du conflit d'intérêts. Rien pour le prévenir, rien même pour le caractériser, tant qu'il ne s'est pas transformé. Cette approche est donc cohérente avec [...] l'idée que certaines personnes seraient aptes à pouvoir jongler avec des intérêts contradictoires, sans pour autant nuire à l'intérêt général. C'est en somme une conception élitiste du pouvoir. »*

Peut-on être juge et partie, contrôleur et contrôlé, avocat et procureur pour une même cause ?

³⁷ Martin Hirsch est un haut fonctionnaire français, ancien président d'Emmaüs France et ancien Commissaire aux solidarités actives contre la pauvreté dans le gouvernement de François Fillon, entre 2007 et 2010.

Le même Martin Hirsch répond : « *Dans la mythologie française, être honnête permet de surmonter tout conflit d'intérêts, même quand on en est au cœur. Si un individu possède une boussole intérieure parfaitement orientée vers l'intérêt général, s'il est bardé de scrupules, il peut résister à toute tentation et être capable d'une abstraction telle qu'aucun conflit d'intérêts potentiel ne pourrait se transformer en prise illégale d'intérêts ou en favoritisme. Mais ce raisonnement présuppose une honnêteté presque surhumaine et fait abstraction de ce qui est nécessaire pour donner confiance dans une décision publique. Il conduit à nier la nécessité des règles et à tout faire reposer sur une déontologie que chacun doit être capable de respecter. Or si on peut attendre d'un responsable public qu'il se fixe lui-même sa conduite, on ne peut attendre de lui qu'il en fixe lui-même les règles.* »

3. L'absence de prévention des conflits d'intérêts met en danger les processus décisionnels démocratiques

En 2005, l'OCDE écrivait : « *les conflits d'intérêts sont devenus, ces dernières années, un enjeu majeur dans le débat public, dans le monde entier, pas seulement dans le secteur privé, mais surtout, de plus en plus dans le secteur public. La fin des barrières entre le public et le privé, à travers la privatisation, les partenariats public-privé, et les carrières avec allers et retours entre public et privé, a créé des zones grises et des opportunités pour la corruption* » (135).

Prévenir les situations de conflit d'intérêts fait donc partie intégrante de la prévention de la corruption.

La prévention des conflits d'intérêts répond avant tout à une exigence sociale, politique et philosophique fondamentale de renforcement de la confiance des citoyens dans leurs gouvernants, et dans tous ceux qui concourent à l'exercice de l'action publique. Cette exigence s'exprime dès 1789 dans l'article 15 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen : « *la Société a le droit de demander compte à tout agent public de son administration* » (136). Toutefois, la notion de « conflit d'intérêts », traduction relativement récente de cette exigence, ne fait l'objet d'aucune définition à la fois unique et partagée à l'échelle internationale, et elle n'est pas utilisée en tant que telle en droit français.

Il est apparu à la Commission française sur les conflits d'intérêts en 2011³⁸ que toute réflexion sur la prévention des conflits d'intérêts en France repose sur plusieurs constats (137):

- L'enjeu est ni plus ni moins de « *renforcer la confiance des citoyens dans les institutions et les administrations publiques de l'Etat, des collectivités territoriales ou hospitalières. L'impartialité, l'objectivité et la probité des membres du gouvernement et des personnes exerçant les plus hautes responsabilités publiques sont déterminantes pour garantir non seulement l'Etat de droit, mais plus généralement les valeurs constitutives du « vivre-ensemble » qui sont le ciment de notre République.* »
- La nécessité de cette prévention n'a pas, à ce jour, été suffisamment prise en compte. Selon cette commission, en France, une des explications serait que les conflits d'intérêts procèderaient rarement d'une volonté délibérée ou de la recherche d'un avantage mais demeurerait, pour une large part, « *involontaires ou inconscients* » en raison de l'attachement des français au service public et d'une haute idée de l'intérêt général.
Martin Hirsch répond : « *comme souvent, la France s'estime à l'abri de la tentation, de la déviance et de la corruption. La morale et la vertu doivent être innées. Elles font certainement partie de notre identité nationale* » (135).
- La commission ajoute : « *quelle que soit l'importance quantitative des risques de conflits d'intérêts, de telles situations ne sont pas acceptables et doivent impérativement être prévenues et combattues.* » (137)
- Les propos de Martin Hirsch déjà cités (cf supra) sont confirmés par les réflexions de cette commission : la législation française est ancienne, essentiellement répressive (en particulier par le biais des délits de prise illégale d'intérêts), et peu appliquée. A contrario, le volet préventif, notamment dans sa dimension d'information et de sensibilisation, est insuffisamment développé. « *Ce déséquilibre entre l'amont – la prévention – et l'aval – la répression – place la France dans une situation singulière par rapport aux pays qui lui sont comparables, qui invite à une réforme des dispositifs existants [...]* » (137).

³⁸ Commission créée à la demande du Président de la République, suites à différentes affaires de suspicion de conflits d'intérêts impliquant des dirigeants politiques, des hauts fonctionnaires français, des médecins.

4. Stratégie de prévention des conflits d'intérêts en médecine

Aujourd'hui, c'est dans le secteur sanitaire qu'a été élaborée, en France, la politique de prévention des conflits d'intérêts la plus aboutie. Nécessité a fait loi après les drames qui ont émaillé les trente dernières années.

4.1. L'influence des liens avec les firmes est sous-estimée

Selon le Formindep, par la voix de son président Philippe Foucras, avoir des liens d'intérêts ne signifie pas conflit, mais celui qui a des liens est le plus mal placé pour savoir si ces liens font conflits (138).

Les experts « leaders d'opinion » ou les leaders politiques pensent bien souvent que leurs liens ne font pas conflits et qu'ils ne peuvent pas être influencés par ces liens.

Cependant, il est reconnu que les médecins et les étudiants qui ont des liens avec les firmes sous estiment l'influence de ces liens sur leurs décisions (139, 140).

Les études en sciences sociales montrent que les cadeaux, même de faible valeur, modifient puissamment le comportement de celui qui les reçoit : il se sent redevable, et va reconsidérer l'information et les choix qui en découlent. Le médecin qui a reçu un petit cadeau, ou a été invité à un repas, ou s'est vu offrir des frais de congrès, ou des frais de déplacement pour ce congrès, recevra plus volontiers et plus chaleureusement le représentant commercial de la firme (139, 140, 141). Les firmes, si elles sont essentielles pour produire médicaments et dispositifs, et assurer la recherche correspondante, sont avant tout redevables de comptes à leurs actionnaires. Elles développent une stratégie marketing sophistiquée et coûteuse dont elles attendent le retour sur investissement (19, 88).

Il paraît donc primordial que le transmetteur de l'information qui a des liens d'intérêts les déclare ; c'est ensuite au destinataire de l'information de décider si ces liens sont susceptibles de faire conflit ou non (138).

4.2. Déclarations publiques d'intérêts : devoir de transparence

Le devoir de transparence est assimilé par ses détracteurs à du voyeurisme. Nous sommes d'accord pour dire que la transparence ne peut pas être absolue, garantie et totale, car elle doit être compatible avec la vie privée à laquelle chacun aspire et a droit.

La lutte contre les conflits d'intérêts ne s'apparente pas à une police de mœurs privées. Elle relève d'une politique de mœurs publiques. La déclaration de liens d'intérêts permet de juger l'existence de conflits d'intérêts et d'appliquer une éventuelle gestion des conflits d'intérêts, d'émettre un niveau de confiance dans l'information et de choisir cette information en connaissance de cause.

4.2.1. Pour tout professionnel de santé :

L'article 26 de la loi du 04 mars 2002 (loi dite de démocratie sanitaire, ou loi Kouchner) a permis la promulgation de l'article L.4113-13 du Code de la santé publique qui rend obligatoire la déclaration de liens d'intérêts d'un professionnel de santé dans un droit reconnu à la transparence de l'information médicale sur les produits de santé.

Son décret d'application est paru cinq ans plus tard (décret R.4113-10), grâce au recours devant le Conseil d'Etat du collectif pour une formation et information médicale indépendante, le Formindep³⁹ (charte en ANNEXE 9) (142).

L'article L.4113-13 du Code de la santé publique stipule que :

« Les membres des professions médicales qui ont des liens avec des entreprises et établissements produisant ou exploitant des produits de santé ou des organismes de conseil intervenant sur ces produits sont tenus de les faire connaître au public lorsqu'ils s'expriment lors d'une manifestation publique ou dans la presse écrite ou audiovisuelle sur de tels produits » (143).

Ces déclarations publiques d'intérêts (DPI) se font sur l'honneur, et l'information au public est faite à l'occasion de la présentation du professionnel de santé, soit de façon écrite lorsqu'il s'agit d'un article destiné à la presse écrite ou

³⁹ L'Etat a été condamné à verser 3 000 euros au Formindep, pour les frais que le collectif a engagé dans le but de contraindre l'Etat à appliquer la loi.

diffusé sur internet, soit de façon écrite ou orale au début de son intervention lorsqu'il s'agit d'une manifestation publique ou d'une communication réalisée pour la presse audiovisuelle.

Ce devoir s'impose aussi aux membres et collaborateurs des agences publiques sanitaires et gouvernementales qui sont amenés à s'exprimer en public (134).

Les manquements aux règles mentionnées à l'alinéa ci-dessus sont punis de sanctions prononcées par l'Ordre professionnel compétent.

4.2.2. Pour la HAS:

L'article R.161-85 du Code de la Sécurité Sociale impose que « *les personnes collaborant occasionnellement aux travaux de la Haute Autorité, les experts et les personnes qui apportent leur concours au collège ou aux commissions spécialisées de la Haute Autorité et les membres des commissions spécialisées [...] adressent au président du collège, à l'occasion de leur nomination ou de leur entrée en fonction, une déclaration mentionnant leurs liens, directs ou indirects, avec les entreprises ou établissements dont les produits entrent dans son champ de compétence, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans ces secteurs* » (134).

Le « guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » publié en 2007 par la HAS, puis actualisé en 2010, stipule que chaque déclaration :

- est faite sur l'honneur,
- est actualisée annuellement à l'initiative du déclarant et dès qu'une modification intervient concernant ces liens ou que de nouveaux liens sont noués,
- engage la responsabilité du déclarant qui doit s'assurer qu'elle est sincère et exhaustive. Cependant, la HAS se réserve la possibilité de faire un contrôle de la DPI. En cas de manquement à ces dispositions, le collège statuant à la majorité de ses membres peut mettre fin à ses fonctions.

- doit être rendue publique sur le site de la HAS :
 - pendant toute la durée du mandat des membres du collège de la HAS, des commissions spécialisées et du comité de validation des recommandations professionnelles,
 - pendant toute la durée du contrat avec la HAS pour les chefs de projets participant directement aux missions de la HAS,
 - pendant trois ans à compter de leur publication, pour les experts.

4.2.3. Mais la transparence n'est pas synonyme d'indépendance

Si le devoir de transparence procède d'une exigence légale et déontologique indispensable, elle ne peut suffire pour assurer aux usagers de santé l'impartialité des prises de décision d'un organisme public.

Cette logique de transparence peut freiner les velléités des protagonistes à enfreindre les lois, et engager un organisme public à renforcer ses règles internes de gestion des conflits d'intérêts. Mais la gestion des conflits d'intérêts n'est pas leur éviction. Ainsi la transparence (savoir qu'il y a des conflits d'intérêts) n'est pas synonyme d'indépendance (écarter les conflits d'intérêts). Nous avons cité plus haut des études ayant montré que l'honnêteté présumée d'un médecin ou d'un expert, ne les rendait pas moins suspects de privilégier un intérêt secondaire au détriment de son intérêt principal ou premier. La seule manière de rendre des décisions dignes de confiance est de s'affranchir des doutes, et donc de bannir, autant que faire se peut, les conflits d'intérêts.

4.3. Le devoir d'indépendance de la Haute Autorité de Santé

La Haute Autorité de santé est une autorité publique à caractère scientifique dite « indépendante ». Ses missions imposent une exigence particulière d'indépendance et d'impartialité de la part de l'ensemble des personnes participant aux procédures de décision, d'avis ou de recommandation⁴⁰.

⁴⁰ Le devoir d'indépendance s'impose également aux membres et collaborateurs de l'Afssaps (article L.5323-4 du Code de la santé publique).

Conformément aux articles L.161-44, R.161-84 à R.161-86 du Code de la Sécurité Sociale, les agents, les experts et les collaborateurs de la HAS ainsi que les membres du collège et des commissions spécialisées ne peuvent avoir, sous les peines prévues à l'article 432-12 du code pénal relatif à la prise illégale d'intérêts, par eux-mêmes ou par personne interposée, dans les établissements ou entreprises en relation avec la HAS, aucun intérêt direct ou indirect de nature à compromettre leur indépendance (144).

Mais en France, nous l'avons déjà dit, il faut pouvoir prouver qu'un quelconque intérêt dans une entreprise, d'un membre ou collaborateur de la HAS, même s'il est suspecté d'entrer en conflit avec les missions de la HAS, soit de nature à compromettre l'indépendance de l'expert. Toute la difficulté réside dans la preuve à apporter d'une relation de cause à effet entre un conflit d'intérêts et l'altération du jugement du professionnel sur une décision donnée (c'est-à-dire l'altération de l'indépendance du professionnel).

Concernant l'élaboration des *Recommandations pour la Pratique Clinique*, l'ANAES avait mis en place dès 1999 des règles de déontologie interne, s'efforçant ainsi de compléter ou de pallier les insuffisances législatives en matière d'indépendance (9). Ces règles ont été ensuite reprises et améliorées dans le « guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » de la HAS publié en 2007 puis 2010 (145). Nous allons les évoquer dans le chapitre suivant, tout en décrivant les différentes catégories d'experts qui permettent de cibler les objectifs, puis l'élaboration des guides de pratique.

III. LES GUIDES ANALYSES EN DEBUT DE THESE OBEISSENT-ILS AUX OBLIGATIONS DE TRANSPARENCE ET D'INDEPENDANCE DE LA HAS ?

1. Les groupes d'experts qui élaborent les guides de pratique clinique de la HAS

1.1. Présentation liminaire

1.1.1. Le promoteur

Toute recommandation est initiée par un promoteur, qui peut être une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé, une institution de santé publique, un organisme d'assurance maladie, une association de patients, etc.

Le promoteur est celui qui prend l'initiative du processus (choix du thème, grands axes de réflexion). Il fournit ou recherche les moyens financiers nécessaires à l'élaboration des recommandations, à leur diffusion et à leur mesure d'impact.

Il s'efface et laisse toute liberté au **comité d'organisation**, au **groupe de travail** et au **groupe de lecture**, qui doivent fonctionner en toute indépendance par rapport au promoteur (8, 9).

Trois groupes sont donc responsables de l'écriture des recommandations. Mais le niveau de responsabilité des groupes diffère en fonction des prérogatives qui leur sont attribuées. Et au sein de chaque groupe, certains experts ont des rôles primordiaux.

1.1.2. Règles de gestion des conflits d'intérêts des experts

Nous avons vu dans le chapitre précédent que tous les experts ou membres des groupes permanents de la HAS doivent s'abstenir de toute participation aux travaux de la HAS s'ils présentent des intérêts susceptibles de compromettre leur indépendance. Nous avons dit que l'existence de conflits d'intérêts, en droit français,

n'est pas considérée comme un délit dès lors que le jugement de l'expert ou du décideur n'est pas altéré au point de favoriser un intérêt privé au détriment de l'intérêt public. Nous avons alors pointé du doigt la difficulté de prouver une relation de cause à effet ; en conséquence, nous avons plaidé en faveur d'une stratégie d'éviction des conflits d'intérêts.

A ce titre, la HAS rappelle dans son code de déontologie **qu'un expert ne peut être choisi comme président de comité d'organisation ou de groupe de travail, comme chef de projet ou chargé de projet d'un groupe de travail, s'il est en situation de conflits d'intérêts majeurs** (8, 9, 145).

Un conflit d'intérêts est présumé majeur par la HAS si les liens d'intérêts sont majeurs, c'est-à-dire s'ils sont « *susceptibles d'avoir un impact significatif sur l'évaluation.* » Et la HAS précise qu'un intérêt est « non-majeur » lorsque le risque est « *préssumé faible et n'avoir qu'un impact très limité sur l'évaluation.* »

Cependant la stratification des conflits d'intérêts en caractère majeur ou non-majeur semble difficile puisque nous savons que l'offrande de cadeaux, même de faible valeur, est capable de modifier le comportement du récipiendaire. Dans les pays anglo-saxons, cette nuance n'existe pas ; soit deux intérêts interfèrent l'un sur l'autre et on considère qu'ils sont en conflit, soit les intérêts en jeu ne recouvrent pas le même champ de compétence et il n'y a pas de conflit d'intérêts possible.

Les différents types de liens d'intérêts directs et non directs, majeurs ou non majeurs ont fait l'objet d'un classement propre à la HAS, présenté dans une « grille d'analyse des intérêts déclarés » (ANNEXE 10).

1.2. Le comité d'organisation

Il est piloté par un président et regroupe des personnes désignées par le promoteur.

Le comité d'organisation est le pilier de la phase de travail préliminaire :

- Il juge de l'opportunité d'élaborer des recommandations sur le thème.
- Il délimite précisément le thème à traiter, et définit les questions auxquelles le groupe de travail devra répondre.

- Il détermine toutes les cibles possibles des recommandations.
- Il participe à la définition de la stratégie de recherche de la littérature médicale. Cette recherche bibliographique est préférentiellement effectuée en collaboration avec un documentaliste.
- Il décide si des analyses complémentaires (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques), et si des avis extérieurs (avis d'experts, notamment experts étrangers, avis des industriels, avis des associations de patients, etc.) sont nécessaires.
- Il décide s'il y a lieu de faire des enquêtes préalables (enquêtes d'opinion, de pratique), voire des études cliniques.
- Il décide de l'indemnisation éventuelle de certains acteurs (membres du groupe de travail, experts, etc.)

Il a également une responsabilité majeure qui est de sélectionner les membres du groupe de travail et ceux du groupe de lecture.

Un expert sollicité pour la présidence du comité d'organisation **ne doit pas être en situation de conflits d'intérêts majeurs**, au risque d'être exclu du groupe (145).

1.3. Le groupe de travail

Le groupe de travail doit être pluridisciplinaire et représentatif des différents domaines professionnels, médicaux ou non, intéressés par le thème. Il est souhaitable de pondérer la présence d'experts par des professionnels concernés par le thème qui, sans en être des spécialistes, seront susceptibles d'apporter un avis extérieur critique sur les questions.

Le fonctionnement du groupe de travail est assuré par un président, un chef de projet, un ou des chargés de projet, nommés par le comité d'organisation.

Selon l'ANAES, « *ils ont un rôle essentiel* » ; et pour cause :

- **Le président** assure le déroulement des débats au cours des réunions et lors de la rédaction des recommandations.
- **Un chef de projet** veille à une composition équilibrée des groupes (mode d'exercice, courants de pensée, etc.)

- **Le ou les chargé(s) de projet** assure(nt) le contrôle méthodologique de l'ensemble du travail : il(s) réalise(nt) une recherche bibliographique afin d'identifier et sélectionner les références pertinentes. Il(s) analyse(nt) de manière critique ces références et les synthétisent, sous forme d'un argumentaire scientifique préparatoire, avant de les soumettre au groupe de travail. Ensemble, ils discutent de ces données de littérature et définissent le niveau de preuve de chaque article.

L'ensemble des professionnels de santé appartenant au groupe doit être capable de juger de la pertinence des études publiées et des différentes situations cliniques évaluées.

Le groupe rédige ensuite les propositions de recommandations à soumettre au groupe de lecture. Le groupe de travail fait des propositions d'études complémentaires, notamment dans les domaines où la littérature est pauvre ou de mauvaise qualité et n'a pas permis d'asseoir solidement les recommandations.

Les experts choisis pour **la présidence du groupe de travail**, pour être **chef de projet** ou pour être **chargé(s) de projet** ne doivent **pas être en situation de conflits d'intérêts majeurs, au risque d'être exclus du groupe** (145).

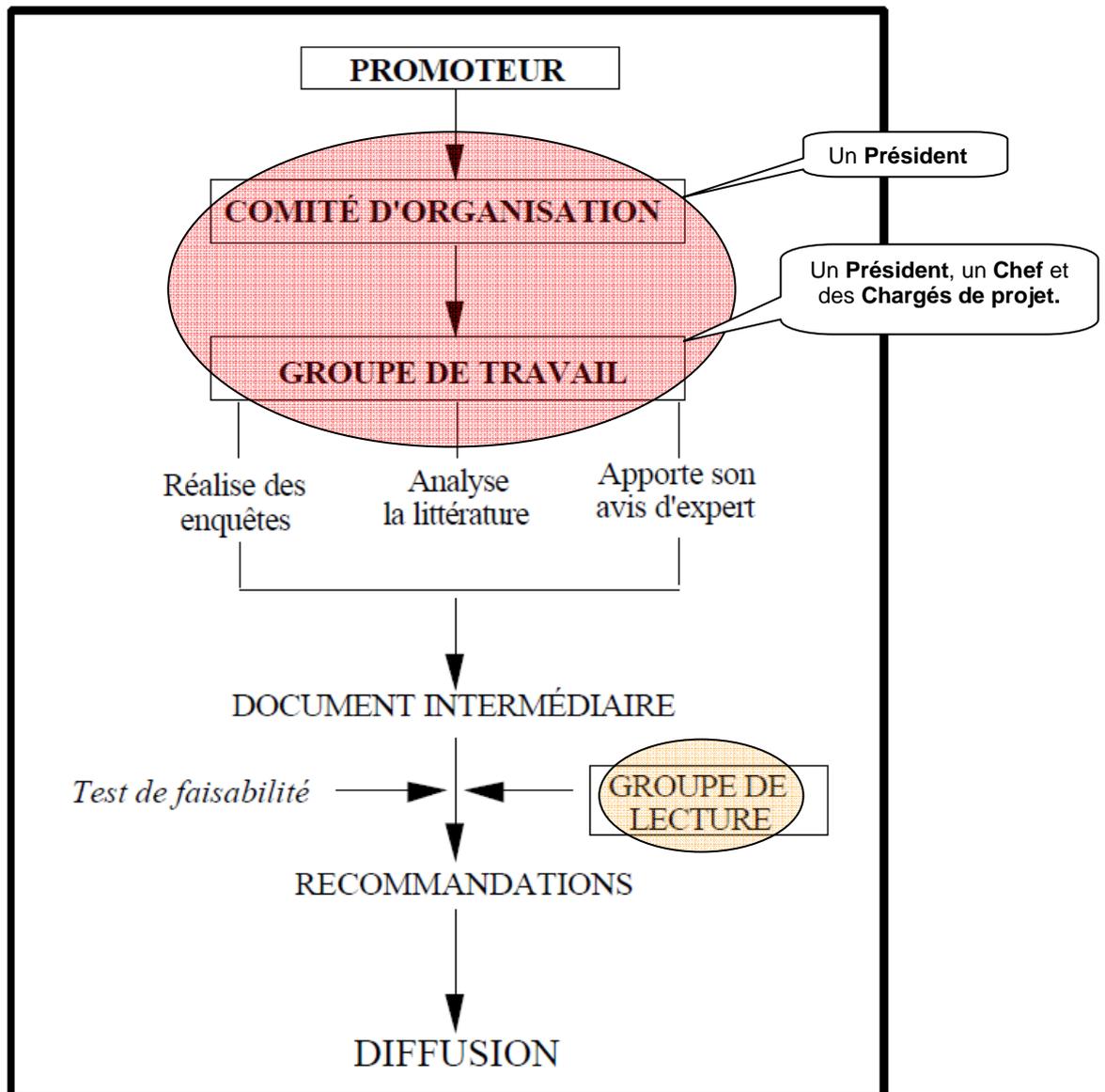
1.4. Le groupe de lecture

Ses membres sont nommés par le comité d'organisation et le groupe de travail. Le groupe de lecture valide les informations données en jugeant le fond des recommandations, et apporte des arguments complémentaires ou contradictoires reposant sur la littérature.

Le groupe de lecture ne se réunit pas en tant que groupe, mais formule ses critiques et ses remarques par écrit, à partir des documents qui lui sont fournis. Les experts qui lui appartiennent donnent donc un avis consultatif, à titre individuel.

Une déclaration d'intérêts n'est pas exigée par la HAS pour les membres dont la participation se limite à un avis sur un document intermédiaire : leurs remarques sont transmises de manière anonyme aux groupes de travail qui sont libres d'en tenir compte ou pas.

1.5. En résumé



Les Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC)

Source : ANAES 1999

Dans un but pédagogique, le schéma ci-dessus a été colorié afin de distinguer :

- Les deux groupes déterminants dans l'élaboration des RPC (le comité d'organisation et le groupe de travail). Ils sont ici cerclés de rouge.
- Le groupe de lecture, surligné en jaune est indispensable mais ses membres ne se réunissent pas et donnent des avis individuels, ponctuels, consultatifs.

2. Méthodologie de l'enquête

Rappelons les quatre guides de pratique clinique étudiés en première partie de thèse et abordés sous l'angle du rapport bénéfices-risques des médicaments suivants :

Guides de pratique clinique	Médicaments
Prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (<i>HAS, mars 2008</i>)	Anti-Alzheimer
Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (<i>HAS et Afssaps, novembre 2006</i>)	Glitazones
Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge en phase d'état (<i>HAS, septembre 2007</i>)	Coxibs
Diagnostic, prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites (<i>HAS, décembre 2008</i>)	Coxibs

Dans un but didactique, et par commodité, nous nommerons chacun de ces guides de pratique clinique par le nom de la maladie principale dont ils traitent : par exemple, le guide de pratique « Prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées » sera surnommé le guide « Maladie d'Alzheimer. »

Chaque guide est composé d'une synthèse, d'une recommandation proprement dite et d'un argumentaire. La liste des experts en charge de ces guides est disponible soit dans la recommandation proprement dite, soit dans l'argumentaire. Les experts sont listés de telle sorte que nous savons à quel groupe ils appartiennent (comité d'organisation, groupe de travail, comité de lecture).

Les déclarations publiques d'intérêts (DPI), quant à elles, ne sont ni synthétisées ni réunies dans un document unique, facilement accessible au lecteur. Il n'existe pas non plus de lien hypertexte permettant de cliquer facilement sur un nom, à partir du guide lui-même, pour voir s'afficher sa DPI.

Il faut donc reprendre les identités de chaque expert, une par une, et rechercher leur déclaration publique d'intérêt sur le site internet de la HAS ; reste alors à parcourir les sept ou huit pages qui constituent leur DPI.

Se faire une idée d'ensemble de la gestion des conflits d'intérêts qui a prévalu lors de l'élaboration des recommandations, n'est pas chose aisée. Un travail de synthèse est alors nécessaire.

Le collectif Formindep (ANNEXE 9) a effectué ce laborieux travail d'investigation en 2009 pour les guides « Maladie d'Alzheimer » et « Diabète de type 2 », complété d'une recherche internet des liens qui auraient été occultés dans les déclarations publiques d'intérêts.

L'enquête du Formindep sera présentée in extenso (146).

Concernant les guides « Polyarthrite rhumatoïde » et « Spondylarthrites », la synthèse des données disponibles en matière de déclarations d'intérêts est rendue publique par l'intermédiaire de ce travail de thèse. Sachant que les experts listés sont entre 20 et 30 par groupe, la recherche s'est limitée aux groupes d'experts les plus influents dans l'élaboration de ces recommandations, c'est-à-dire le comité d'organisation et le groupe de travail. Les groupes de lecture dont les experts n'ont qu'un avis consultatif n'ont pas été analysés.

Ne disposant ni du temps, ni des moyens (humains ou logistiques) du Formindep, une recherche internet complémentaire a été réalisée de manière ponctuelle afin de vérifier si des experts étaient susceptibles d'avoir des liens d'intérêts évidents non déclarés à la HAS. Cette recherche ne peut se prévaloir d'exhaustivité.

Enfin, avant d'entrer dans le détail des listes d'experts en charge des recommandations citées ci-dessus, nous voulons redire avec détermination qu'il n'est pas dans notre intention de fustiger personnellement qui que ce soit. Aucun jugement de valeur ne sera porté sur les personnes. C'est bien l'étude du fonctionnement décisionnel de la HAS pris dans sa globalité qui est au centre de nos intérêts. Cependant, pour analyser l'application effective de la législation française et des règles internes édictées par la HAS, il nous est essentiel d'identifier les responsabilités de chacun des membres des groupes ou comités en charge des *Recommandations pour la Pratique Clinique*. De la même façon, il nous paraît tout à fait primordial de vérifier la véracité des déclarations de chacun.

3. Le guide « Maladie d'Alzheimer » de mars 2008

Le Formindep a actualisé ses travaux d'investigation le 09 mars 2009 (la RPC a été éditée en mars 2008) (146).

3.1. Comité d'organisation :

Au 09 mars 2009, un an après la parution de la RPC, les DPI de quatre des cinq membres ne sont pas accessibles.

Pourtant l'un d'entre eux, le Professeur ██████████, présente un lien d'intérêt en tant qu'investigateur d'un essai clinique testant la mémantine.

Le Professeur ██████████ est le seul à avoir effectué une DPI. Celle-ci met en évidence des liens majeurs avec quatre firmes directement concernées par la commercialisation des traitements des démences :

- Eisaï pour le donépézil (Aricept[®])
- Janssen-Cilag pour la galantamine (Reminyl[®])
- Novartis pour la rivastigmine (Exelon[®])
- Lundbeck pour la mémantine (Ebixa[®]).

Le président du comité n'est pas identifié ; il n'est donc pas possible de savoir s'il a des liens et à quel degré, avec les firmes concernées. Les règles de gestion des conflits d'intérêts de la HAS récuse à la fonction de président du comité d'organisation tout professionnel ayant des liens avec les firmes pharmaceutiques. Il n'est pas possible de savoir si ces règles ont été respectées.

3.2. Groupe de travail :

Les DPI de trois des vingt membres ne sont pas accessibles en date du 09 mars 2009, c'est-à-dire un an après le début de la diffusion de la recommandation.

Huit des dix-sept déclarations publiques d'intérêts (soit plus de la moitié) n'ont été rendues accessibles sur le site de la HAS qu'au cours du premier trimestre 2009, près d'un an après la publication de la recommandation.

Sur les 17 membres dont la déclaration est accessible, neuf ont déclaré des liens d'intérêts, soit un peu plus de 50% des participants, et six de ces neuf membres ont des liens d'intérêts considérés comme majeurs (selon les critères de la HAS) et la plupart sont en relation directe avec les firmes concernées par les traitements des démences.

Le Professeur [REDACTED], présidente du groupe de travail, déclare des liens d'intérêts majeurs en tant que « conseiller scientifique » des quatre firmes concernées par les traitements de la maladie d'Alzheimer :

- Eisai pour le donépézil (Aricept[®])
- Janssen-Cilag pour la galantamine (Reminyl[®])
- Novartis pour la rivastigmine (Exelon[®])
- Lundbeck pour la mémantine (Ebixa[®]).

Le Formindep a trouvé au moins un lien d'intérêt non déclaré par le Pr [REDACTED], en tant qu'investigateur d'un essai concernant la mémantine. Les règles de gestion des conflits d'intérêts de la HAS récusent pourtant, à la fonction de président du groupe de travail, tout professionnel ayant des liens majeurs avec les firmes pharmaceutiques concernées par les recommandations professionnelles.

4. Le guide « Diabète de type 2 » de novembre 2006

Il n'a pas été identifié de comité d'organisation. Cela tient probablement au fait que cette recommandation a été initiée par l'Afssaps en 2003 avant la création de la HAS en 2004.

Le Formindep a mis à jour ses recherches le 09 mars 2009 (la RPC a été éditée en novembre 2006) (146).

Groupe de travail :

Au 09 mars 2009, plus de deux ans après la diffusion de ce guide, seules six déclarations publiques d'intérêts sont accessibles sur les 27 membres du groupe de travail. Autrement dit, il manque 80% des DPI deux ans et demi après la publication de la recommandation.

Cinq de ces six déclarations mettent en évidence des liens majeurs avec les firmes commercialisant des médicaments indiqués dans la prise en charge du diabète de type 2.

La DPI du Professeur ██████████, pourtant président du groupe de travail, n'est accessible ni sur le site de la HAS, ni sur celui de l'Afssaps, trois ans après la diffusion des recommandations. Il a fallu une requête du Formindep en 2009 auprès de la HAS pour l'obtenir, deux mois après la demande : elle met en évidence des liens majeurs du Professeur ██████████ avec l'ensemble des firmes commercialisant des antidiabétiques. Pourtant, les règles de gestion des conflits d'intérêts de la HAS récuse à la fonction de président du groupe de travail tout professionnel ayant des liens majeurs avec les firmes pharmaceutiques concernées par les recommandations professionnelles.

5. Le guide « Polyarthrite rhumatoïde » de septembre 2007

Pour ce travail, la recherche a été restreinte à l'identification des liens des experts avec les entreprises ou les organismes qui ont un intérêt direct ou indirect à ce que les coxibs soient vendus (et donc prescrits).

Puisque le guide sur la polyarthrite rhumatoïde traite de la place des coxibs dans cette maladie, tout lien avec une entreprise ou un organisme intéressé par les coxibs place de facto l'expert en situation de conflits d'intérêts.

Ce travail de recherche a été réalisé du 15 au 18 mars 2011, soit trois ans et demi après la publication de ce guide. Deux tableaux permettent de visualiser de façon synthétique et didactique les résultats auxquels nous avons abouti (tableaux pages 159 et 160).

5.1. Comité d'organisation

En mars 2011, plus de trois ans après la diffusion de la RPC, un tiers des membres n'a toujours pas publié de déclaration (7/21).

Sur les quatorze déclarations publiques d'intérêts publiées, 70% ne sont pas à jour (10/14).

Finalement seuls 20% des membres du comité d'organisation présentent des déclarations publiques à jour et accessibles en ligne (1/5).

Les rhumatologues (six membres) constituent un peu plus du tiers des médecins présents dans ce groupe (16 médecins au total) :

- Deux ont des liens d'intérêts majeurs avec les firmes commercialisant des coxibs (les Professeurs [redacted] et [redacted]).
- Trois autres ont des liens d'intérêts déclarés avec d'autres firmes que celles commercialisant les coxibs. Le Professeur [redacted] est l'un d'entre eux.

Une recherche internet non exhaustive permet d'accéder au site internet de la Société Française de Rhumatologie (SFR) sur lequel il est facile de voir que le Professeur ██████ a piloté une étude sur la « prévalence des arthroses symptomatiques de hanche et de genou en France » ayant bénéficié en 2006 d'un soutien financier de la firme Pfizer (Celebrex[®]) à hauteur de 25 000 euros (147). Il s'agit là d'un lien d'intérêt majeur (ANNEXE 10).

In fine, trois rhumatologues sur six ont des liens majeurs avec les firmes commercialisant les coxibs.

Il n'y a pas de déclaration publique d'intérêts disponible pour le Professeur ██████. Pourtant son nom apparaît sur la liste des investigateurs de la cohorte DESIR (DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes) soutenue initialement par la firme Wyett et mise en place en 2007, année de parution du guide sur la polyarthrite rhumatoïde (148). Elle n'est donc pas en situation de conflits d'intérêts concernant la question des coxibs, mais elle est susceptible de se trouver en situation de conflit pour d'autres classes thérapeutiques.

5.2. Groupe de travail :

En mars 2011, plus de trois ans après la diffusion de la RPC, sur les vingt-huit membres de ce groupe de travail, vingt trois DPI manquent à l'appel (82% des membres).

Le président du groupe de travail et les chargés de projet n'ont pas de déclaration publique d'intérêts.

Sur les quatre chefs de projets, un seul a fait une déclaration (Dr ██████). Cette déclaration ne mentionne aucun lien d'intérêt mais n'a pas été actualisée.

Dix membres de ce groupe sont des spécialistes en rhumatologie (soit 1/3 des participants et 40% des médecins que compte ce groupe) : huit de ces rhumatologues n'ont pas de DPI publiée sur le site de la HAS.

Sur les deux seules DPI présentes, une est difficilement lisible, la deuxième mentionne l'absence de lien d'intérêts.

Seules cinq DPI sont accessibles en ligne et sont presque toutes correctement actualisées (4 sur 5) au moment des recommandations : trois membres n'ont pas de lien d'intérêt déclaré, les deux autres ont des liens ne concernant pas les firmes commercialisant les coxibs.

Parmi les membres du groupe de travail sans déclaration publique d'intérêt, deux rhumatologues ont pourtant des liens d'intérêts avec des firmes pharmaceutiques (148, 149) :

- Pr [REDACTED] est co-investigateur de la cohorte ESPOIR (Etude et Suivi des POLyarthrites Indifférenciées Récentes) débutée en 2002 avec le soutien financier de la firme Merck (Vioxx^o et Arcoxia^o). Cette cohorte est actuellement soutenue par la firme Pfizer (Celebrex^o). Il est également co-investigateur de l'étude DESIR (DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes), soutenue dès 2007 par la firme Wyett (rachetée par Pfizer en 2009).
- Pr [REDACTED] est également co-investigateur et secrétaire scientifique de la cohorte ESPOIR, et co-investigateur de l'étude DESIR (148, 149).

Ces deux professeurs, co-investigateurs de l'étude ESPOIR, étude sponsorisée par une firme qui commercialise des coxibs, étaient donc en situation de conflits d'intérêts.

La DPI du Pr [REDACTED] rhumatologue et président du groupe de travail, n'est toujours pas accessible à la date du 05 mai 2011. Une recherche par internet est donc de mise.

En 2001, il est déjà rédacteur en chef d'une revue (La lettre du rhumatologue) dont le sponsor est Pharmacia qui commercialise tout juste le Celebrex^o (la firme Pharmacia a été rachetée en 2003 par Pfizer) (150).

En 2003, il anime un congrès au Maroc soutenu par la firme Merck (qui commercialise alors le Vioxx^o).

Voici un extrait du compte-rendu de ce congrès (151) :

« L'Association des médecins privés de la préfecture de Hay Hassani Aïn Chock (AMPHAC), en collaboration avec les laboratoires **Merck Sharp & Dohme (MSD)**, a organisé le samedi 8 mars 2003 à Casablanca une journée médicale sous le thème « L'omnipra [une erreur de texte ne permet pas de savoir l'intitulé du thème]. » Cette rencontre a été animée par le Pr. [REDACTED] (chef de service de rhumatologie au CHU [REDACTED]). Comme toutes les réunions organisées par AMPHAC, cette

journee a connu un grand succès vu la compétence de l'animateur [...]. Au cours de son exposé, le Pr. [REDACTED] a rappelé le caractère très handicapant de la douleur et son retentissement sur la qualité de vie des personnes et surtout la nécessité d'un soulagement rapide et durable dans les douleurs aiguës ou chroniques surtout rhumatismales. Par la suite, le Pr. [REDACTED] a présenté des résultats d'études et sa propre expérience sur la nouvelle génération d'AINS anti-cox II spécifique dans la prise en charge de la douleur aiguë ou chronique et a insisté sur leur bonne tolérance surtout digestive par rapport aux AINS conventionnels. »

Dans le journal Heart.org, en mars 2005, en pleine tempête du retrait du Vioxx° (septembre 2004) avec les décès annoncés que l'on sait et la connaissance portée au grand public d'études truquées par les firmes (19), le Pr [REDACTED] co-présente un diaporama traitant de la question des coxibs en rhumatologie pour le journal de cardiologie The heart. Son point de vue est présenté dans la diapositive ci-dessous (152) :

- **Les coxibs devraient remplacer les AINS classiques**
- **Les AINS classiques n'ont jamais été étudiés sur le long terme**
- **En rhumatologie un dossier de médicament aussi riche que celui des coxibs est très rare, contrairement au domaine cardiologique**
- **Les problèmes cardiovasculaires sont probablement liés à tous les AINS**
- **Les coxibs sont plus efficaces et assurent au moins un gain sur le plan digestif**

« Si les coxibs ne remplacent pas les AINS classiques ce sera au détriment des patients »

E. [REDACTED]

Capture d'écran de la présentation power point de Montalescot et al. pour le journal Heart.org

Item, le Pr [REDACTED] est le coordinateur de la cohorte ESPOIR financée successivement par Merck dès 2002, puis par Pfizer (149). La « grille d'analyse des intérêts déclarés » éditée par la HAS considère que le fait d'être investigateur coordinateur d'une étude multicentrique financée par une firme pharmaceutique constitue un lien majeur avec cette firme (ANNEXE 10).

Le Pr **Cornio** est également co-investigateur et membre du comité scientifique de l'étude DESIR qui a débuté en 2007 (148). Cette étude était sponsorisée à l'origine par la firme Wyett, rachetée par Pfizer début 2009.

Les intérêts que le Pr **Cornio** a déclaré pour un article paru dans le BMJ en 2010 sont les suivants : « *Dr. Cornio has received consulting fees, speaking fees, and/or honoraria from Abbott, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Roche, Schering-Plough, and Merck Sharpe & Dohme (less than \$ 10,000 each)* » (153).

Les intérêts que le Pr **Cornio** a déclaré pour un article paru dans le Journal of Rheumatology en 2011 sont les suivants : « *Dr. Cornio has grants/research support from UCB, MSD, Pfizer, Roche, Schering; consultancy fees from UCB, Abbott, GSK, MSD, Pfizer, Roche, and Schering* » (154).

Le Pr **Cornio** a donc des liens étroits et majeurs avec de nombreuses firmes pharmaceutiques, parmi lesquelles les firmes Pfizer et Merck, toutes deux commercialisant des coxibs. Les dates inscrites sur ces documents permettent de savoir que des liens majeurs existaient bien avant la constitution du groupe de travail par la HAS. Le Pr **Cornio** continue d'entretenir des liens avec l'industrie pharmaceutique mais, en mars 2011, il n'y a toujours aucune déclaration publique d'intérêts disponible sur le site de la HAS.

Pourquoi le Pr **Cornio** en situation de conflit d'intérêts majeur, a-t-il pu bénéficier de l'autorisation de la HAS pour être président de ce groupe de travail ?

Déclarations Publiques d'intérêts (DPI) du Comité d'organisation
 « Polyarthrite rhumatoïde: prise en charge en phase d'Etat » (Guide HAS publié en novembre 2007)

<u>Comité d'organisation*</u>	<u>Les DPI ont-elles été remplies avant la publication de ce guide ou dans les 2 mois qui ont suivi ?</u>	<u>Etaient-elles actualisées ? (< 1an)</u>	<u>Liens d'intérêts avec les firmes commercialisant un COXIB</u>	<u>Liens d'intérêts avec d'autres firmes</u>
Pr ██████████, <i>rhumatologue, algologie</i>	oui en juin 2005	NON	LIENS MAJEURS avec PFIZER	oui
Dr ██████████, <i>généraliste</i>	oui en mai 2007	oui	non	oui
Mme ██████████, <i>kinésithérapeute</i>	oui en mars 2007	oui	non	non
Pr ██████████, <i>rhumatologue</i>	oui en juin 2005	NON	non	oui
Dr ██████████, <i>médecine interne</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>Chef d'unité Afssaps</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Pr ██████████, <i>rhumatologue</i>	oui en juin 2005	NON	LIENS MAJEURS avec MERCK et PFIZER	oui
Pr ██████████, <i>radiologue</i>	oui en novembre 2007	oui	non	oui
Pr ██████████, <i>ordre des pharmaciens</i>	oui en juin 2005	NON	non	oui
Dr ██████████, <i>Chef de projet Afssaps</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
M. ██████████, <i>kinésithérapie</i>	oui en juillet 2005	NON	non	non
Dr ██████████, <i>immunologiste</i>	oui en juillet 2005	NON	non	non
Pr ██████████, <i>rhumatologue</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Mme ██████████, <i>santé publique</i>	oui en juin 2005	NON	non	non
M. ██████████, <i>kinésithérapeute</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>immunologiste</i>	oui en juillet 2005	NON	LIENS MAJEURS avec PHARMACIA**	oui
M. ██████████, <i>podologue</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>médecine phys.et réadapt.</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>généraliste</i>	oui en octobre 2007	oui	non	non
Pr ██████████, <i>rhumatologue</i>	oui en juin 2005	NON	non	oui
Pr ██████████, <i>rhumatologue</i>	oui en juin 2005	NON	non	oui

* Le président du comité d'organisation n'est pas identifié.

** Pharmacia est le groupe qui a commercialisé le Celebrex°. Il a été racheté par Pfizer en 2003.

Surligné **en rouge** : le non respect des règles juridiques, le non respect des règles déontologiques fixées par la HAS, les liens d'intérêts exposant à des conflits.

Surligné **en bleu** : le respect des règles juridiques ou déontologiques de la HAS, l'absence de liens d'intérêts déclarés par l'expert.

Surligné **en vert** : les membres qui ont des obligations déontologiques supplémentaires.

Déclarations Publiques d'intérêts (DPI) du Groupe de travail
« Polyarthrite rhumatoïde: prise en charge en phase d'Etat » (Guide HAS novembre 2007)

<u>Groupe de travail</u>	<u>Les DPI ont-elles été remplies avant la publication de ce guide ou dans les 2 mois qui ont suivi?</u>	<u>Etaient-elles actualisées ? (< 1an)</u>	<u>Liens d'intérêts avec les firmes commercialisant un COXIB</u>	<u>Liens d'intérêts avec d'autres firmes</u>
Pr ██████████, <i>rhumatologue</i> , Président du groupe	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>rhumatologue</i> , Chargée de projet	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>rhumatologue</i> , Chargé de projet	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, Chef de projet HAS	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Mme ██████████, Chef de projet HAS	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
M. ██████████, <i>biologiste</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, HAS	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>rhumatologue</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Pr ██████████, <i>rhumatologue</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>généraliste</i>	oui en septembre 2007	oui	non	non
Dr ██████████, <i>biologiste</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>généraliste</i>	oui en octobre 2007	oui	non	
Pr ██████████, <i>radiologue</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, HAS	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>rhumatologue</i>	oui en octobre 2007	oui	non	oui
Dr ██████████, <i>généraliste</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Pr ██████████, <i>maître de conférence en économie</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Pr ██████████, <i>chirurgien orthopédiste</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>rhumatologue</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, Chef de projet HAS	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>rhumatologue</i>	oui en septembre 2007	oui	a priori pas de lien, mais mal lisible	oui
Dr ██████████, <i>médecin interniste</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
M. ██████████, <i>association française des polyarthritiques</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Pr ██████████, <i>rhumatologue</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>rhumatologue</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Mme ██████████, <i>pharmacien</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>médecin de santé publique, biostatisticien</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, Chef de projet Afssaps	oui en juin 2006	NON	non	non

Surligné **en rouge** : le non respect des règles juridiques, le non respect des règles déontologiques fixées par la HAS, les liens d'intérêts exposant à des conflits.

Surligné **en bleu** : le respect des règles juridiques ou déontologiques de la HAS, l'absence de liens d'intérêts déclarés par l'expert.

Surligné **en vert** : les membres qui ont des obligations déontologiques supplémentaires.

6. Le guide « Spondylarthrites » de décembre 2008

Pour ce travail, seuls ont été identifiés les liens des experts contractés avec les entreprises ou les organismes qui ont un intérêt direct ou indirect à ce que les coxibs soient vendus (et donc prescrits).

Puisque le guide sur les spondylarthropathies traite de la place des coxibs dans cette maladie, tout lien avec une entreprise ou un organisme intéressé par les coxibs place de facto l'expert en situation de conflits d'intérêts.

Ce travail de recherche a été réalisé du 18 au 24 mars 2011. Deux tableaux permettent de visualiser de façon synthétique et didactique les résultats auxquels nous avons abouti (tableaux pages 165 et 166).

6.1. Comité d'organisation :

En mars 2011, plus de deux ans après la diffusion de la RPC, quatre DPI n'ont toujours pas été publiées pour un comité qui compte 19 membres.

En outre, onze des quinze DPI publiées n'étaient pas actualisées au moment de la publication des recommandations.

In fine, seuls quatre membres de ce comité ont une déclaration en bonne et due forme (20% des experts).

Les cinq professeurs de rhumatologie ont tous fait une DPI à la HAS mais aucune n'est actualisée. Et quatre d'entre elles ont plus de trois ans au moment de la publication du guide de pratique clinique.

Deux professeurs de rhumatologie (Pr [REDACTED] et Pr [REDACTED]) attestent de liens majeurs avec Pfizer (Celebrex®).

Les trois autres déclarent des liens avec des firmes autres que celles commercialisant des coxibs. Un de ces professeurs, le Pr A [REDACTED], n'a pas de déclaration actualisée, alors même qu'un lien majeur a été contracté avec la firme

Pfizer en 2006. Ce rhumatologue était déjà présent dans le comité d'organisation sur la polyarthrite rhumatoïde en phase d'Etat (cf supra).

C'est donc trois professeurs de rhumatologie, sur cinq présents, qui sont en situation de conflits majeurs avec la firme commercialisant le Celebrex[®], seule spécialité indiquée à ce jour, en France, dans le soulagement symptomatique des spondylarthropathies.

Le président du groupe n'est pas identifié, nous ne savons donc pas s'il fait partie des médecins ayant des liens d'intérêts majeurs. Il est alors impossible de savoir si le code de déontologie de la HAS a été respecté.

6.2. Groupe de travail sur la prise en charge thérapeutique

En mars 2011, plus de deux ans après la diffusion de la RPC, sur les dix-huit membres de ce groupe de travail, seize déclarations sont en ligne mais dix d'entre elles ne sont pas actualisées au moment de la recommandation.

Dans ce groupe, six rhumatologues sont présents (1/3 des participants) : deux ont des liens majeurs avec la firme Merck et sont donc en situation de conflits d'intérêts pour émettre des recommandations sur les coxibs. L'un d'eux est le président choisi pour ce groupe de travail, le Pr B [REDACTED]. Là encore, les principes déontologiques de la HAS ne sont pas respectés.

Les deux chargés de projet sont rhumatologues et n'ont a priori pas de liens d'intérêts, mais leur déclaration n'a pas été actualisée.

Quant au chef de projet (Dr [REDACTED]), aucune déclaration n'est disponible à ce jour.

Le Pr [REDACTED] est l'un des deux professeurs de médecine de ce groupe de travail (l'autre étant le président du groupe de travail, le Pr [REDACTED]).

Ce professeur de rhumatologie a déclaré en mars 2008 n'avoir aucun lien d'intérêt avec une firme commercialisant un coxib.

Mais une recherche rapide par internet permet de savoir qu'il a participé en tant que membre de comité scientifique, au 6^{ème} congrès international des spondylarthropathies du 02 au 04 octobre 2008, congrès sponsorisé notamment par Pfizer (Pfizer s'est offert une pleine page de publicité pour Celebrex, son coxib vedette, sur la brochure de présentation de ce congrès).

Sa déclaration aurait donc dû être actualisée.

En 2006 et 2007, l'Institut Cochin a perçu deux bourses, de 16 000 euros chacune, octroyées par la Société Française de Rhumatologie (la SFR) pour que le Pr [REDACTED] et son équipe puissent mener à bien des études (147).

Si ces bourses n'ont pas été versées directement par l'industrie pharmaceutique, il n'en reste pas moins que la SFR est soutenue financièrement par la firme Pfizer : « **Le partenariat étroit avec les entreprises du médicament [...] permet à la SFR de développer la plupart de ses activités. [...] Grâce à ce support, nous pouvons améliorer encore le niveau de la recherche et la qualité de formation issue de la Société Française de Rhumatologie** » (155).

Les bourses octroyées par la SFR constituent un lien indirect qui aurait dû figurer sur la déclaration d'intérêt de ce professeur de médecine (ANNEXE 10).

Prenons un autre exemple et décidons de regarder du côté des non-professionnels de santé. Pour ce groupe de travail, Mme [REDACTED] est considérée comme représentante des malades. Sa déclaration d'intérêts, mise à jour en mars 2008, mentionne un lien avec l'association SPONDYLIS (association de personnes atteintes ou concernées par les spondylarthropathies). Il n'y a pas de liens déclarés avec une quelconque entreprise pharmaceutique.

Une recherche internet prouve que Mme [REDACTED] était également membre de l'AFLAR au moment des recommandations sur les spondylarthropathies. L'AFLAR est l'Association Française de Lutte AntiRhumatismale. Son site internet mentionne que cette association vit en partie grâce au soutien financier de sept laboratoires pharmaceutiques parmi lesquels Merck (Vioxx[®] et Arcoxia[®]) et la firme Pfizer (Celebrex[®]).

La lecture du rapport moral d'exercice 2008 de cette association permet de découvrir ceci (156) :

I.13.8 HAS

Madame [REDACTED] au titre de SPONDYLIS et de l'AFLAR, a poursuivi sa participation à toutes les consultations, révisions de sources, réunions de concertation en vue de l'établissement des Recommandations de Pratiques Cliniques (RPC) « Spondylarthrites » dont la diffusion a été repoussée à 2009. SPONDYLIS a représenté les malades des spondylarthrites dans l'élaboration de la liste des actes et prestations remboursables par l'Assurance Maladie et à dans celle du guide du patient « ALD Spondylarthrites », non encore diffusés à ce jour. Elle a, au titre de l'AFLAR, fait partie du groupe de travail de relecture et validation des RPC Polyarthrite rhumatoïde.

I.13.9 LEEM (Coppem Rse)

Participation de Mme [REDACTED] auprès du comité des parties prenantes en responsabilité sociale et environnementale des entreprises du LEEM (COPPEM RSE).

Capture d'écran de la page 7 du Rapport moral d'exercice 2008 de l'AFLAR

Le Leem (ou LEEM) est un acronyme signifiant « Les Entreprises du Médicament ». Il s'agit ni plus ni moins du lobby français des laboratoires pharmaceutiques.

Mme [REDACTED] était en lien direct et permanent avec le représentant français du lobby pharmaceutique, au moment où elle participait à l'élaboration des recommandations sur les spondylarthropathies. Elle n'a pas déclaré ce lien d'intérêt.

Parmi les associations de malades concernant les spondylarthropathies, n'y avait-il aucune autre personne à même de remplir la fonction de représentant des malades dans ce groupe de travail de la HAS ?

Déclarations Publiques d'intérêts (DPI) du Comité d'organisation
« Diagnostic, prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites » (Guide HAS publié en décembre 2008)

<u>Comité d'organisation*</u>	<u>Les DPI ont-elles été remplies avant la publication de ce guide ou dans les 2 mois qui ont suivi ?</u>	<u>Etaient-elles actualisées ? (< 1an)</u>	<u>Liens d'intérêts avec firmes commercialisant un COXIB</u>	<u>Liens d'intérêts avec d'autres firmes</u>
Pr ██████████, <i>rhumatologue, algologie</i>	oui en juin 2008	oui	Liens MAJEURS avec PFIZER	oui
Dr ██████████, <i>généraliste</i>	oui en juin 2005	NON	non	oui
Mme ██████████, <i>masseurkiné.</i>	oui en mai 2007	NON	non	non
Pr ██████████, <i>rhumatologue</i>	oui en juin 2005	NON	non	oui
Dr ██████████, <i>Chef de projet Afssaps</i>	oui en juillet 2008	oui	non	non
Pr ██████████, <i>radiologue</i>	oui en novembre 2007	NON	non	oui
Pr ██████████, <i>ordre des pharmaciens</i>	oui en février 2009	oui	non	oui
Dr ██████████, <i>Chef de projet Afssaps</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
M. ██████████, <i>masseurkiné.</i>	oui en juillet 2005	NON	non	non
Pr ██████████, <i>immunologiste</i>	oui en juillet 2005	NON	non	non
Dr ██████████, <i>santé publique</i>	oui en juin 2005	NON	non	non
M. ██████████, <i>kinésithérapeute</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Pr ██████████, <i>rhumatologue</i>	oui en juin 2005	NON	non	oui
Dr ██████████, <i>immunochimiste</i>	oui en juillet 2005	NON	LIENS MAJEURS avec PHARMACIA**	oui
M. ██████████, <i>pédicure-podologue</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>médecine phys. et réadapt.</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>médecin généraliste</i>	oui en Août 2008	oui	non	non
Pr ██████████, <i>rhumatologue</i>	oui en juin 2005	NON	non	oui
Pr ██████████, <i>rhumatologue</i>	oui en juin 2005	NON	non	oui

* Le président du comité d'organisation n'est pas identifié

** Pharmacia est le groupe qui a commercialisé le Celebrex°. Il a été racheté par Pfizer en 2003.

Surligné en rouge : le non respect des règles juridiques, le non respect des règles déontologiques fixées par la HAS, les liens d'intérêts exposant à des conflits.

Surligné en bleu : le respect des règles juridiques ou déontologiques de la HAS, l'absence de liens d'intérêts déclarés par l'expert.

Surligné en vert : les membres qui ont des obligations déontologiques supplémentaires.

Déclarations Publiques d'intérêts (DPI) du Groupe de travail sur la prise en charge thérapeutique
« Diagnostic, prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites » (Guide HAS publié en décembre 2008)

<u>Groupe de travail sur la prise en charge thérapeutique</u>	<u>Les DPI ont-elles été remplies avant la publication de ce guide ou dans les 2 mois qui ont suivi ?</u>	<u>Etaient-elles actualisées ? (< 1an)</u>	<u>Liens d'intérêts avec firmes commercialisant un COXIB</u>	<u>Liens d'intérêts avec d'autres firmes</u>
Pr ██████████, <i>rhumatologue</i> , Président du groupe de travail	oui en février 2009	oui	Liens MAJEURS avec Merck	oui
Dr ██████████, <i>rhumatologue</i> , Chargée de projet	oui en février 2006	NON	non	oui
Dr ██████████, <i>rhumatologue</i> , Chargé de projet	oui en juin 2007	NON	non	oui
Dr ██████████, Chef de projet HAS	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>radiologue</i>	oui en mars 2008	oui	non	non
Pr ██████████, <i>rhumatologue</i>	oui en mars 2008	oui	non, mais FAUSSE DECLA	oui
Dr ██████████, <i>médecine physique et réadaptation</i>	oui en février 2009	oui	non	oui
Mme ██████████, <i>représentante des malades</i>	oui en mars 2008	oui	non, mais FAUSSE DECLA	non
Dr ██████████, <i>médecin généraliste</i>	oui en mai 2006	NON	non	oui
Dr ██████████, <i>médecine interne</i>	oui en mai 2006	NON	non	non
M. ██████████, <i>masseurkinésithérapeute</i>	oui en mars 2008	oui	non	non
Dr ██████████, <i>rhumatologue</i>	oui en mai 2006	NON	non	non
Mme ██████████, <i>assistante sociale</i>	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION	PAS DE DECLARATION
Dr ██████████, <i>biologiste</i>	oui en septembre 2006	NON	non	non
Dr ██████████, <i>rhumatologue</i>	oui en janvier 2008	oui	Liens MAJEURS avec Merck	oui
Dr ██████████, <i>médecin généraliste</i>	oui en février 2008	oui	non	non
Dr ██████████, Chef de projet Afssaps	oui en juin 2006	NON	non	non
Mme ██████████, <i>masseurkinésithérapeute</i>	oui en mai 2006	NON	non	non

Surligné en rouge : le non respect des règles juridiques, le non respect des règles déontologiques fixées par la HAS, les liens d'intérêts exposant à des conflits.

Surligné en bleu : le respect des règles juridiques ou déontologiques de la HAS, l'absence de liens d'intérêts déclarés par l'expert.

Surligné en vert : les membres qui ont des obligations déontologiques supplémentaires.

7. Elaboration des guides de pratique clinique : transparence et indépendance en trompe-l'œil ?

Les *Recommandations pour la Pratique Clinique* constituent de plus en plus le standard par rapport auquel sont dispensés les soins. Elles sont enseignées dans les programmes de formation initiale et continue, et de plus en plus utilisées dans les politiques nationales qui définissent les critères de remboursement des soins. De plus, elles servent d'étalon à l'expertise judiciaire en cas de faute professionnelle présumée.

Les quatre *Recommandations pour la Pratique Clinique* étudiées dans ce travail, abordent des maladies qui sont fréquentes, graves et associées à un coût élevé en termes de dépenses de soins. Compte tenu des enjeux humains et financiers, elles doivent être élaborées avec soin, précision et professionnalisme. Elles requièrent un sens de l'éthique digne de la pensée hippocratique. L'indépendance et la transparence des décisions qu'imposent les textes législatifs et les règles de déontologie de la HAS ont pour finalité de donner confiance et assurance à quiconque revient la charge de mettre en pratique ces recommandations professionnelles.

Pourtant, pour qui veut bien prendre le temps de vérifier l'application de la politique de prévention des conflits d'intérêts prônée par l'institution sanitaire française la plus indépendante qui soit au regard de ses missions, l'exploration des publications ou des non-publications des déclarations d'intérêts des experts en charge des recommandations professionnelles, ouvre une véritable boîte de Pandore.

Le devoir de transparence est bafoué pour les quatre guides de pratique clinique évalués.

Les déclarations d'intérêts qui sont à la fois publiées et correctement mises à jour sont peu nombreuses. Il faut relire le tableau de synthèse des déclarations publiques d'intérêts du groupe de travail sur la polyarthrite rhumatoïde pour appréhender ce manque total de transparence.

L'absence d'identification des présidents des comités d'organisation empêche de vérifier s'ils ont été choisis parmi les experts ayant déclarés des liens majeurs

avec l'industrie. Et nombreuses sont les absences de déclaration des chargés de projet, des chefs de projet ou des présidents de groupe de travail, alors même que leur rôle est décisif pour le choix des sources scientifiques retenues et des recommandations émises.

Comment la HAS arrive-t-elle à prévenir les conflits d'intérêts en son sein, sans document permettant d'attester la présence ou l'absence de liens d'intérêts avec les compagnies pharmaceutiques ? Quel degré de confiance peut-on accorder à un organisme sanitaire tel que la HAS qui n'exige pas de manière exhaustive les déclarations publiques d'intérêts ou qui ne s'efforce pas de les rendre publiques ?

En outre, certaines déclarations publiées ne correspondent pas à la réalité des faits au moment de la signature, par omission de liens parfois majeurs avec les fabricants des médicaments abordés par ces guides de pratique clinique.

Une fausse déclaration ou une omission de faits engage pourtant la responsabilité pénale du déclarant.

Quel crédit porter à une HAS qui vante son indépendance mais qui n'exige pas l'éviction des experts ayant signé des déclarations d'intérêts partielles ?

La ligne de conduite éthique voulue par l'ANAES en 1999, et reprise par la HAS en 2004, exigeait l'éviction des présidents de groupe de travail dont les liens contractés avec les compagnies pharmaceutiques étaient considérés comme majeurs. Aucun des quatre guides de pratique clinique ne respecte ces règles d'indépendance

En outre, entre un tiers et la moitié des professeurs de médecine se trouvent en situation de conflits d'intérêts majeurs.

Concernant des autorités sanitaires dites indépendantes, le manque de transparence et les nombreux conflits d'intérêts qui prédominent dans ces guides ne trompent-ils pas la confiance des professionnels de santé, celle des caisses d'Assurance Maladie et par-dessus tout celle des patients ?

IV. LES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE DES AUTORITES SANITAIRES FRANÇAISES SONT-ELLES BIAISEES PAR INFLUENCE INDUSTRIELLE ?

Les chapitres suivants se proposent d'étayer l'hypothèse qu'entretenir des contacts étroits avec l'industrie pharmaceutique déforme le jugement scientifique des médecins, qu'ils soient chercheurs, journalistes ou prescripteurs. Les conclusions des experts en charge des guides de pratique clinique peuvent-elles réellement s'abstraire de ces influences ? Quid de l'expertise de la HAS au regard des quatre *Recommandations pour la Pratique Clinique* étudiées dans cette thèse ?

1. Ce que nous apprend la littérature internationale

1.1. Les études financées par les firmes pharmaceutiques

Le financement industriel d'un essai clinique est associé à des résultats optimistes pour le produit étudié.

Une équipe danoise a publié une synthèse méthodique dans le BMJ en 2006 avec l'objectif de comparer la qualité méthodologique et les conclusions des revues systématiques Cochrane à celles de méta-analyses soutenues ou non par l'industrie pharmaceutique concernant les mêmes médicaments (157).

La base de données Cochrane est réputée pour sa grande rigueur scientifique, la recherche d'un minimum de biais dans ses études et l'éviction, autant que faire se peut, des conflits d'intérêts. Le postulat selon lequel les résultats publiés dans cette base de données sont plus rigoureux et plus transparents que ceux issus de l'industrie n'était qu'une hypothèse qui méritait d'être vérifiée.

Les critères d'inclusion de la synthèse méthodique du BMJ ciblent les méta-analyses portant sur des traitements médicamenteux. Pour être incluse, une étude Cochrane devait être une méta-analyse comparant deux médicaments ou classes de produits différents, et devait pouvoir être comparée avec une méta-analyse sur les

mêmes médicaments, dans les mêmes pathologies, et publiée dans une revue scientifique dans les deux ans précédant ou suivant la publication Cochrane. Les méta-analyses comparées ne devaient pas avoir d'auteurs communs entre la revue Cochrane et la publication dans une autre revue scientifique.

Le soutien de l'industrie pharmaceutique a été défini comme une participation financière ou matérielle dans la réalisation d'une méta-analyse.

Les méta-analyses choisies pour être comparées sont le fruit de chercheurs indépendants.

La qualité méthodologique de chacune des méta-analyses a été évaluée à l'aide d'un barème (index d'Oxman et Guyatt, outil validé avec 9 items recherchant les biais potentiels ; cette mesure donne un score de 0 à 7, le chiffre 7 représentant la qualité maximale).

Résultats : 24 méta-analyses Cochrane ont été finalement retenues car elles répondaient aux critères d'inclusion et pouvaient être appariées avec 24 autres études sur les mêmes médicaments. Huit de ces études avaient un soutien de l'industrie pharmaceutique, neuf n'avaient aucune déclaration, et sept n'avaient pas de support industriel. Selon l'index d'Oxman et Guyatt, la qualité moyenne était de sept pour les études Cochrane et de trois pour les autres études ($p < 0.01$).

Dans la comparaison base Cochrane versus études soutenues par l'industrie, la qualité était supérieure pour les publications Cochrane ($p < 0.01$). Elles avaient mieux défini les moyens de recherche et évité les biais de sélection, mieux rapporté et mieux utilisé les critères d'évaluation de la validité des études, et mieux décrit les patients non inclus ($p < 0.05$). Sept des huit études de l'industrie avaient des conclusions recommandant le médicament expérimenté alors que les revues Cochrane n'en recommandaient aucun, l'efficacité n'étant pas supérieure au comparateur. Dans les publications Cochrane, le coût du traitement était souvent mis en avant, alors que dans les méta-analyses soutenues par l'industrie, le coût n'était pas abordé.

Les neuf études pour lesquelles aucune déclaration n'avait été mentionnée, avaient des résultats et des biais méthodologiques comparables aux études soutenues par l'industrie. Les sept études sans soutien déclaré de l'industrie avaient des conclusions proches de celles des études de la collaboration Cochrane.

Les méta-analyses de la collaboration Cochrane sont de meilleure qualité que les études sponsorisées par l'industrie, ou que celles qui n'apportent pas d'information sur leur financement. A contrario, les synthèses Cochrane sont de même qualité que les études qui disent ne recevoir aucun subside des industriels.

In fine, les auteurs des méta-analyses ayant un lien avec les firmes pharmaceutiques interprètent les données de façon à favoriser les produits commercialisés par ces firmes. L'influence des firmes biaise la rigueur scientifique et le jugement des experts qui leur sont liés.

De la même façon, le JAMA publie en 2006 une synthèse de Ridker et Torres qui ont analysé 324 études dans le domaine cardiovasculaire publiées entre 2000 et 2005 dans trois grandes revues internationales (JAMA, Lancet et NEJM). Parmi les 205 essais cliniques randomisés concernant des nouveaux traitements médicamenteux : les conclusions favorables au nouveau traitement médicamenteux sont le fait de 39% des essais financés par des organisations non lucratives, 54% des essais ayant des financements mixtes et 65.5% des essais sponsorisés par les firmes pharmaceutiques. Les résultats d'une étude dépendent donc directement du type de financement de l'étude. Plus les auteurs/chercheurs/expérimentateurs dépendent de la manne industrielle, plus ils concluent à des résultats favorables au traitement commercialisé par la firme qui finance l'étude (158).

L'influence de la sponsorship sur les conclusions d'un article médical peut-être importante : les études sponsorisées recommandent jusqu'à 5.3 fois plus souvent le produit évalué comme étant le produit de choix, que les études non sponsorisées (159).

En 2009, en pleine polémique sur la gestion de la grippe A (H1N1) par des autorités politiques et sanitaires suspectes de complaisance à l'égard des industriels du médicament, Thomas Jefferson et ses collaborateurs publient dans le BMJ une synthèse méthodique sur la qualité des études concernant les vaccins antigrippaux et la concordance entre les données brutes, les résumés et les conclusions qui en découlent (160).

Le Docteur Jean-Claude Grange, médecin généraliste français, et relecteur de la revue Prescrire, nous livre les résultats de cette étude dans un blog médical dont il est l'auteur (161) :

« L'analyse de Jefferson a été effectuée à partir de 259 études originales publiées qui concernaient le vaccin antigrippal. Elle se proposait d'évaluer la qualité méthodologique de chaque essai, la concordance entre les données rapportées et les conclusions produites (oui / non / partiel / non clair), les conclusions elles-mêmes par rapport au vaccin (favorables ou mixtes / défavorables / non claires), le facteur

d'impact de la revue dans lequel l'article était publié, le nombre de citations (comme index de dissémination), le délai entre soumission de l'article et acceptation pour publication, le type de financement (gouvernemental / privé / mixte).

70% des études ont rapporté des conclusions favorables aux vaccins mais dans seulement 18% des cas, il existait une totale concordance entre les données rapportées et les conclusions avancées. 54% des études étaient à haut risque de biais et seulement 4% à bas risque. [...]

L'analyse a montré une forte corrélation positive entre la qualité de la méthodologie et la concordance données / conclusions : plus l'étude était de qualité (et plus bas était le risque de biais), meilleure était la probabilité de concordance. Par ailleurs, plus la concordance était élevée et moins les conclusions de l'étude étaient en faveur de l'efficacité du vaccin.

Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre type de financement et qualité de l'essai (en excluant les essais où le financement n'était pas indiqué). En revanche, il existait une corrélation inverse entre financement gouvernemental et efficacité du vaccin. »

Au total, les résultats des études financées par les firmes pharmaceutiques sont plus souvent favorables à leurs produits que ceux des études non financées par ces firmes.

1.2. Les revues médicales financées par l'industrie pharmaceutique

1.2.1. Les publications primaires

La même synthèse méthodique de Jefferson et collaborateurs permet de savoir que les études concernant la vaccination antigrippale sponsorisées par l'industrie sont publiées dans des journaux à meilleur impact et meilleure dissémination. « [...] *Il y a une corrélation positive entre impact du journal / index de dissémination et type de financement : plus les études sont financées par l'industrie pharmaceutique, plus elles sont publiées dans des journaux à fort impact et plus elles sont disséminées* » (160, 161).

Le Dr Jean Claude Grange, qui a traduit en français ces résultats, ajoute :

« Ces résultats n'ont rien d'étonnant quand on sait que la publication d'un essai dans une grande revue s'accompagne de profits financiers d'autant plus importants que la

firme qui finance (sponsor) est riche et puissante : pages de publicité, commande de retirages, de tirés-à-part et de numéros spéciaux, traduction en de nombreuses langues, alimentation du web sur les sites médicaux en articles pré-formatés... Sur un plan académique l'auteur (ou les auteurs) ou les pseudo auteurs (de nombreux articles ne sont que signés et sont écrits par un employé de la firme) savent que leur aura scientifique sera d'autant plus importante que le nombre de citations sera plus grand, tant dans les revues papier que sur le web médical et grand public, la firme ayant la possibilité de payer la publication d'articles satellites associés dans lesquels l'étude initiale sera citée [...]. »

Richard Smith, ancien rédacteur en chef du BMJ, soutient lui-aussi que les revues de publications primaires ont trop de liens commerciaux avec les firmes pharmaceutiques et que leurs contrôles de qualité ne suffisent pas à garantir l'objectivité des publications d'essais cliniques financés par les firmes (162).

Richard Smith estime que ces revues sont trop liées aux firmes pharmaceutiques via les publicités pour des médicaments et, de façon moins visible, via la vente de tirés à part qui représente une partie importante de leurs revenus. Par exemple, en l'an 2000, la firme Merck a acheté au NEJM, à des fins de promotion, un million de tirés à part de l'essai VIGOR qui prétendait que le rofécoxib (ex-Vioxx[®]) avait une meilleure tolérance digestive que le naproxène. Le profit pour le NEJM a pu être estimé à plusieurs centaines de milliers de dollars. Les relations commerciales entre firmes et revues prennent parfois des dimensions encore plus compromettantes : le groupe Elsevier (Lancet, etc.) a ainsi publié des documents publicitaires financés par la firme Merck sous la forme trompeuse de revues à comité de lecture.

Richard Smith suggère que ces grandes revues de publications biomédicales (JAMA, Lancet, etc.) arrêtent de publier les résultats d'essais cliniques financés par les firmes.

1.2.2. Les publications secondaires « gratuites »

La presse médicale adressée gratuitement aux médecins, en particulier aux généralistes, financée par la publicité et adressée directement à leur cabinet, revendique jouer un rôle prépondérant dans la formation médicale continue (FMC) des praticiens. Les médecins reconnaissent en être friands et avoir habituellement recours à cette littérature, plutôt qu'à des revues tirant leurs revenus de leurs seuls

abonnements, comme source d'informations pour actualiser leurs connaissances professionnelles.

Une équipe de chercheurs allemands et canadiens a voulu savoir si les sources de financement d'une revue médicale pouvaient avoir une influence sur sa ligne éditoriale et sur les recommandations que l'on pouvait être amené à trouver dans les articles qu'elle publie. Ils ont étudié les recommandations de prescription faites au sein des articles publiés en 2007 par onze revues allemandes dédiées à la FMC. Les chercheurs ont analysé les liens entre les publicités présentes dans les revues et les recommandations formulées dans le contenu rédactionnel de tous les articles faisant référence à l'un des produits sélectionnés (163).

Seuls des périodiques parmi les plus lus par des médecins généralistes ont été sélectionnés : des revues "gratuites" totalement financées par la publicité, des revues totalement financées par les abonnements et d'autres ayant un financement mixte.

Neuf médicaments ou classes de médicaments ont été sélectionnés car :

1. Ils sont ou ont été considérés comme innovants et donc largement présents dans les encarts publicitaires⁴¹.
2. Ils étaient encore protégés par des brevets.
3. Ils étaient plus chers que d'autres médicaments utilisés pour traiter les mêmes problèmes.
4. Il existait une certaine controverse soit sur leur efficacité soit sur l'éventail des indications pour lesquelles ils devaient être prescrits.

Chaque article a été évalué à l'aide d'une échelle allant de -2 à +2 :

- un papier noté +2 conseillait clairement de prescrire le produit ;
- au contraire, un article évalué à -2 déconseillait l'utilisation du médicament ou de la classe médicamenteuse ;
- un article neutre quant à savoir s'il fallait ou non prescrire le produit se voyait attribuer la note de 0.

⁴¹ Les molécules étudiées étaient les inhibiteurs de la cholinestérase (anti-Alzheimer), les glitazones (antidiabétique oral), la duloxetine (un antidépresseur), l'ezetimibe (un anticholestérolémiant), les analogues de l'incrétine (diabète), les analogues de l'insuline (diabète), la varénicline (sevrage tabagique), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, alias sartans (antihypertenseurs et prévention des accidents cardiaques) et le clopidogrel (antiagrégant plaquettaire).

Les résultats de ce travail, publiés dans le Canadian Medical Association Journal (CMAJ) en février 2011, sont éloquentes. Les journaux gratuits recommandent quasi systématiquement l'utilisation des médicaments sélectionnés alors que les revues financées par leurs abonnements sont enclines à déconseiller leur usage. Les auteurs de cette étude estiment que les recommandations visant à l'utilisation ou non d'un médicament dépendent de la source de financement des revues. Pour Annette Becker et ses collaborateurs, le biais lié au mode de financement d'une revue devrait être pris en compte par le lecteur. Les revues gratuites vont à l'encontre des efforts faits pour apprendre aux médecins à avoir une lecture critique et à privilégier la médecine basée sur les preuves.

En France, un exemple connu de cette presse sponsorisée est le journal Le Quotidien du Médecin : 60 à 70% des financements sont assurés par l'industrie pharmaceutique (164). Il est distribué gratuitement la plupart du temps et se définit comme le « *premier site d'information et de formation destiné aux professionnels de santé* ». Son PDG, Gérard Kouchner⁴², a été interrogé par la commission sénatoriale "*Mediator : évaluation et contrôle des médicaments*" le 10 mars 2011.

Lors de cette audition, François Autain, président de ladite commission, s'étonne qu'aucun compte rendu du livre-événement du docteur Irène Frachon, à l'origine de l'affaire Mediator^o, n'ait été publié dans son journal. Gérard Kouchner lui répond tout de go : « *Nous ne traitons pas des chiens écrasés, monsieur le Président* » (165).

La ligne de conduite de ce journal sponsorisé est d'autant plus étonnante que des journaux médicaux libres de toute influence industrielle multipliaient les mises en garde à l'égard du Mediator^o, dès le début de sa commercialisation en France.

En 1977 la revue *Pratiques, les cahiers de la médecine utopique*, dans sa rubrique « du côté de l'industrie pharmaceutique », incite ses lecteurs à ne pas prescrire le benfluorex (Mediator^o) : « *Pratiques rappelle que cette molécule n'a pas fait la preuve de son intérêt thérapeutique et qu'ayant une structure proche de la fenfluramine (Pondéral^o), elle est apparentée à la famille des anorexigènes* »⁴³(166).

⁴² Gérard Kouchner est à la tête d'un empire de la presse sponsorisée (Outre le Quotidien du Médecin, citons « Le Généraliste », « Le Quotidien du Pharmacien », etc.) et de communication en santé. Il est le frère de Bernard Kouchner, homme politique français et ministre de la santé en 2001 et 2002.

⁴³ Pratiques est né en 1976 sous les auspices du Syndicat de la Médecine Générale, lui-même créé en 1975. La revue est maintenant juridiquement indépendante du syndicat, mais garde des rapports étroits avec lui.

La revue Prescrire évoque cette molécule en termes peu flatteurs dès le début des années 90 et la présente déjà comme un anorexigène connu. Entre le début des années 90 et le scandale du Mediator°, la revue Prescrire a publié plus d'une trentaine d'articles à ce sujet et rendu des conclusions toutes défavorables à l'utilisation du Mediator°.

En France, il y a d'un côté une presse vivant des subsides de l'industrie qui évite de parler des risques du Mediator°, et de l'autre une presse indépendante qui ne cesse de prévenir ses abonnés de l'inutilité et de la dangerosité potentielle du benfluorex (Mediator°) depuis au moins une vingtaine d'années.

N'est-ce pas là une preuve que l'industrie se sert des médecins pour contrôler l'information-santé ?

Au total, les revues médicales financées par l'industrie pharmaceutique sont complaisantes à l'égard de médicaments d'intérêt douteux.

1.3. Les prescripteurs qui entretiennent des liens avec l'industrie pharmaceutique

La France se caractérise par un niveau de prescription et de consommation de médicaments supérieur à celui de ses voisins européens sans que cela se justifie par des indicateurs de morbidité ou de mortalité différents. Si le nombre de consultations par personne diffère peu entre la France et ses voisins européens, en revanche, le niveau de médicaments consommés est très supérieur en France : en moyenne, les Français consomment 1.9 médicament par semaine et par personne contre 1.6 pour les Allemands, 1.4 pour les Espagnols et 1.3 pour les Hollandais. La Cour des Comptes a surnommé ce phénomène le « modèle français de prescription » (169).

Les spécificités françaises, en termes de volume et de qualité, peuvent s'expliquer par un certain nombre de facteurs, au premier rang desquels la mainmise de l'industrie pharmaceutique sur l'information médicale et à destination des patients.

1.3.1. La visite médicale : bras armé des laboratoires

Le rapport de l'IGAS de 2007 a consacré son annexe n°3 à décrire sur cinq pages une vingtaine d'études, pour la plupart anglo-saxonnes, qui permettent de prouver l'influence de la visite médicale sur les comportements thérapeutiques et les prescriptions (139). Il n'est pas possible de citer ici l'abondance de cette littérature ; le lecteur qui le souhaite se reportera à l'annexe précitée du rapport de l'IGAS.

Voici un travail non rapporté par l'IGAS : deux chercheurs, Orłowski et Wateska, ont comptabilisé puis comparé, à partir des inventaires de pharmacies, les ventes de deux médicaments prescrits par vingt médecins libéraux, avant puis après leur participation à des séminaires de formation médicale sponsorisée par les entreprises fabricantes de ces deux médicaments (140).

L'augmentation de ces prescriptions était significativement corrélée à la participation des médecins à ces séminaires. Après un cycle de formation médicale continue par ces séminaires, le nombre de ces prescriptions était plus élevé que la moyenne nationale de prescription par médecin pour ces deux médicaments.

Néanmoins, comme nous l'avons déjà rapporté, les médecins sont rarement conscients de ces influences, et dans cette étude, avant d'assister aux séminaires, tous les médecins, sauf un, ont nié que les séminaires pouvaient influencer leurs comportements.

Avant chaque séminaire, ces médecins ont été informés de ces influences, mais la prise de conscience voulue par les expérimentateurs n'a pas empêché que les séminaires sponsorisés aient un impact sur leurs décisions.

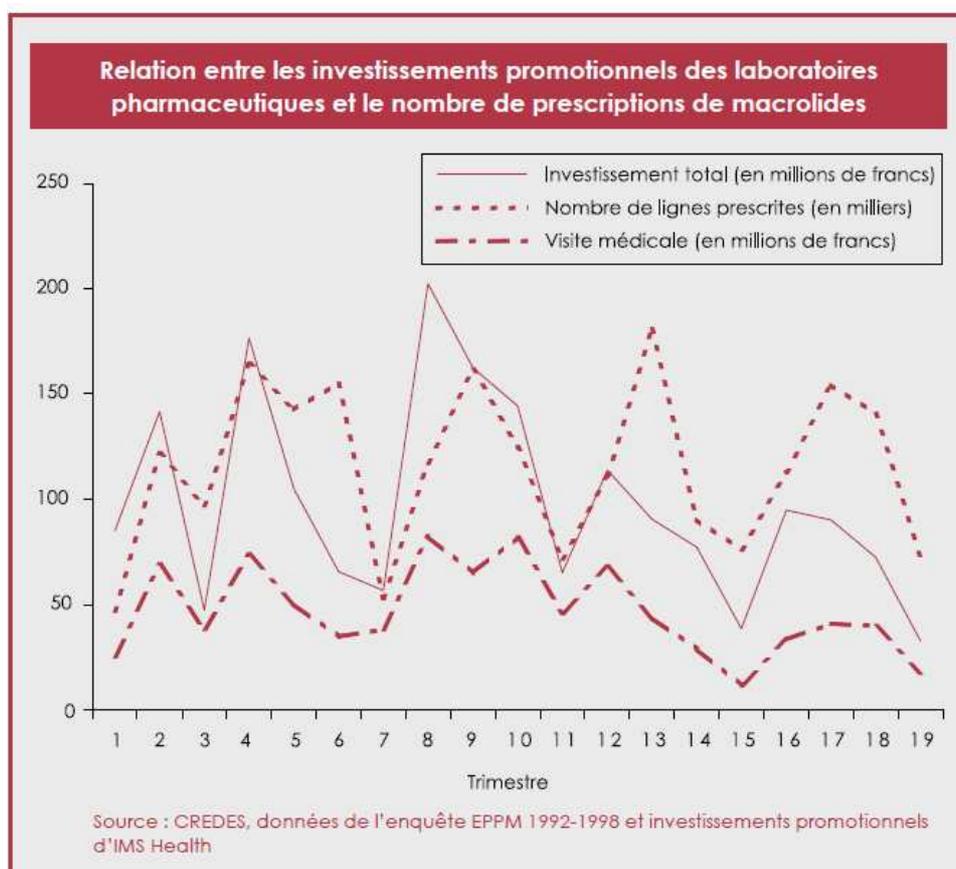
En France, des études rétrospectives sur d'importantes populations corroborent les études précédentes.

En 2003, un rapport du Centre de Recherche d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé (CREDES)⁴⁴ a analysé la diffusion de l'innovation pharmaceutique en médecine libérale (170). Ce rapport affirme le rôle majeur de l'investissement des compagnies pharmaceutiques (notamment grâce à la visite médicale) dans la diffusion des nouveaux produits, et prouve, à travers l'exemple de la prescription des macrolides, la très forte corrélation entre le nombre de lignes

⁴⁴ L'IRDES est la nouvelle appellation du Centre de Recherche, d'Etudes de Documentation en Economie de la Santé (CREDES).

prescrites par trimestre et l'investissement promotionnel global (cf iconographie infra).

Il est possible de rétorquer que les augmentations brutales de prescriptions correspondent probablement à des pics épidémiques justifiant ainsi la prise d'antibiotiques. Il est alors convenable de rétablir la vérité, et dire que ces phases de croissance puis de décroissance de prescriptions médicamenteuses corrélées à l'investissement promotionnel, ont été observées par le CREDES de la même manière avec les antidépresseurs. Le CREDES souligne dans son rapport la prédominance des sources commerciales en tant que première source d'information pour les médecins.



CREDES 2003 : La diffusion de l'innovation thérapeutique en médecine libérale

En France, les dépenses promotionnelles de l'industrie pharmaceutique sont estimées par le Leem à une moyenne de 12% du chiffre d'affaires : en 2004, cela représentait 3 milliards d'euros sur un chiffre d'affaires de 22.8 milliards, aux trois-quarts sous la forme de la visite médicale (139).

Un rapport du Sénat de 2006 mentionne l'influence très nette de la visite médicale sur les prescriptions : l'ampleur de l'investissement promotionnel des entreprises permet de penser que la visite a un effet important sur les prescriptions. Le rapport sénatorial mentionne qu'il est possible d'estimer à 30% l'augmentation du chiffre d'affaires d'un laboratoire pharmaceutique sur un produit dont la promotion publicitaire a été assurée auprès des médecins essentiellement par le biais de la visite médicale (86).

Les plus gros prescripteurs sont les plus visités. Des sociétés de conseil fournissent en continu des données sur les ventes chez les grossistes et les pharmaciens, qui permettent aux laboratoires d'apprécier les résultats des efforts promotionnels. La visite médicale est ciblée à partir des données sur le volume et les habitudes de prescriptions des médecins, connues par IMS-Health⁴⁵ et les laboratoires travaillent à affiner les critères de ciblage des médecins pour optimiser l'efficacité de la visite en termes d'impact sur les prescriptions (139).

Une équipe du CREDES s'est intéressée aux prescriptions des médecins généralistes libéraux français dans les hyperlipidémies (171). L'étude a porté sur plus de 40 000 patients issus des données de 613 médecins généralistes, données recueillies de manière rétrospective sur une période de 2 ans. Parmi les hypolipémiants disponibles sur le marché, les molécules les plus anciennes et les mieux évaluées en prévention cardiovasculaire sont la simvastatine et la pravastatine. L'atorvastatine et la cétivastatine sont des molécules plus récentes mais sans supériorité sur les anciennes, et plus chères.

Les auteurs de l'étude ont établi un rapport entre les prescriptions d'atorvastatine et de cétivastatine, et le nombre de visiteurs médicaux reçus.

Parmi les médecins recevant moins de 10 visiteurs médicaux par mois, 34% ne prescrivaient pas ces deux substances et 13% en prescrivaient. A contrario, parmi les médecins recevant plus de 30 visiteurs médicaux par mois, 10% ne prescrivaient aucune de ces deux substances alors que 26% en prescrivaient.

La même équipe a rapporté ce type de constat concernant les variations de prescription d'antibiotiques selon les médecins, en cas de rhinopharyngite aiguë (172). Les auteurs ont analysé 254 620 consultations effectuées par 778 médecins

⁴⁵ IMS-Health est le spécialiste mondial de l'analyse de l'information destinée à l'industrie pharmaceutique. Il réalise ses analyses à partir de données relatives aux prescriptions, aux ventes et à la promotion des produits pharmaceutiques.

généralistes. Les auteurs ont choisi la rhinopharyngite aiguë car les recommandations professionnelles sont sans ambiguïté : une rhinopharyngite aiguë d'origine virale ne doit pas être traitée par antibiothérapie. Selon ces recommandations, les complications avérées et supposées bactériennes (otite moyenne aiguë et sinusite aiguë principalement) justifient une antibiothérapie.

Dans cette étude, les médecins qui ont déclaré recevoir en moyenne moins de dix visiteurs médicaux par mois ont prescrit moins d'antibiotiques que les autres.

Les sommes consacrées par les firmes à la visite médicale laissent penser que celle-ci a une influence certaine sur les prescriptions. Les laboratoires n'investiraient pas dans la visite s'ils n'en attendaient pas un retour en termes de vente. Les laboratoires disposent de moyens d'information puissants qui leur permettent de mesurer assez finement l'évolution des prescriptions et des parts de marché ; il est donc légitime de soutenir que les entreprises se comportent comme des investisseurs « rationnels ».

Les médecins qui ont des liens avec l'industrie pharmaceutique pensent qu'ils ne sont pas influençables. La littérature médicale et les expériences en sciences sociales démontrent le contraire.

1.3.2. Le prescripteur français est approché par les firmes de différentes manières

En France, hors visite médicale, l'effort des industriels du médicament pour créer des liens directs ou indirects avec les prescripteurs était évalué à 700 millions d'euros en 2004 (139). Mais les chiffres avancés par les industriels pour justifier leurs dépenses marketing sont en général largement sous-estimés (19).

Les firmes font intrusion très tôt dans la formation française des étudiants en médecine ou en pharmacie, et exercent leur influence via la distribution de plaquettes posologiques attrayantes, de petits cadeaux en tous genres (stylos, petit matériel médical), l'organisation de buffets ou même de fêtes (86).

Tous ces avantages distribués ici ou là ne choquent pas les étudiants car il s'agit de petites sommes d'argent à leurs yeux. Cette banalisation des rapports que recherche l'industrie, explique la sous-estimation de l'influence de ces liens sur leurs décisions.

L'enseignement des études est dispensé par des universitaires parfois étroitement liés aux firmes, leaders d'opinion qui influencent de facto les futurs choix thérapeutiques de leurs élèves (86).

Les étudiants en médecine préparent l'Examen National Classant (anciennement Concours de l'Internat) à l'aide de cours privés réalisés parfois par les laboratoires eux-mêmes au travers d'officines aux noms respectables. L'exemple type est la Conférence Hippocrate qui dépend du laboratoire Servier.

Certains étudiants n'hésitent pas à faire financer leur thèse par une firme pharmaceutique.

Certaines universités étrangères ont adopté des règles strictes destinées à limiter la présence des laboratoires, mais en France, aucun état des lieux ne semble avoir été réalisé sur cette question (86).

La formation médicale initiale est essentiellement tournée vers la clinique, et laisse peu de place à l'enseignement de la pharmacologie (volume horaire le plus court d'Europe). Des catégories de médicaments sont passées sous silence de ce fait. L'économie de la santé n'est pas non plus abordée et les futurs médecins ne sont pas informés du coût des thérapeutiques. Tout ceci n'aide pas à faire contrepoids à l'influence de l'industrie dans le milieu universitaire.

Selon l'IGAS, la moitié de la prescription des généralistes peut être prédéterminée par la prescription hospitalière (139). La promotion de l'industrie pharmaceutique (par le biais des leaders d'opinion, des cadeaux, des hospitalités diverses, de l'omniprésence des visiteurs médicaux, et des prix dérisoires de médicaments proposés par les firmes pour constituer les stocks médicamenteux hospitaliers) trouve, dans le milieu hospitalier, un outil de démultiplication de son action.

La Formation Médicale Continue (FMC) est financée à 98% par l'industrie pharmaceutique. Un second obstacle à l'indépendance de la FMC se trouve dans le nombre conséquent de formateurs liés à l'industrie (leaders d'opinion). Comme le dit un rapport sénatorial, la FMC n'apparaît pas à la hauteur de l'évolution des connaissances scientifiques en raison de « *l'influence des laboratoires sur le contenu de l'enseignement* » (86).

La presse professionnelle a été évoquée plus haut. Elle est la source de FMC la plus citée par les professionnels de santé : 93% des médecins la cite comme telle, contre 75% pour la visite médicale et 12% pour Internet (139). Et pourtant la grande

majorité de cette presse est dépendante des subsides de l'industrie, et nous avons vu que les études révèlent l'influence de ce type de presse sur les prescriptions des médecins.

En France, la seule revue médicale d'information sur le médicament qui ne vit que de l'argent de ses abonnés est la revue Prescrire. Elle est le fer de lance d'une information médicale totalement indépendante de l'industrie pharmaceutique. Elle est actuellement encensée par les médias et les pouvoirs publics pour avoir été la seule revue médicale française à tirer très tôt la sonnette d'alarme sur bon nombre de médicaments impliqués dans des scandales sanitaires.

Mais en 2010, la revue Prescrire ne compte que 29 000 abonnés, sur un total de 216 450 médecins actifs. Parmi les 64 683 généralistes français, seuls 14 368 sont abonnés à cette revue (22%). Ce qui revient à penser que 78% des médecins généralistes français estiment pouvoir se passer de cette revue dans leur pratique quotidienne (173, 174).

La différence d'audience est frappante avec celle de la presse publicitaire « gratuite », plébiscitée par les médecins (ANNEXE 11).

Le dictionnaire Vidal est la plus utilisée des bases de données françaises sur le médicament. Pourtant le Vidal ne traite que 50% des produits. Et pour cause, l'inscription d'un médicament au Vidal dépend de la volonté des compagnies pharmaceutiques qui financent ce dictionnaire via le Leem (169).

En revanche, la base publique Thériaque, peu connue des médecins, n'a aucun lien direct ou indirect avec l'industrie. Elle a été créée il y a près de 25 ans par le Centre National d'Information sur le Médicament et est financée principalement par l'Assurance Maladie. Outre son indépendance à l'égard des compagnies pharmaceutiques, cette base de données est la plus exhaustive de toutes ; elle est gratuite (disponible sur internet) et fait figurer le SMR et l'ASMR des médicaments, contrairement au dictionnaire Vidal (62, 169).

Au regard des informations qui précèdent, comment ne pas penser que tous ces liens influencent nécessairement le prescripteur ?

En 2000, le JAMA publie une revue systématique de 538 études qui montre que les relations financières avec l'industrie entraînent une attitude favorable vis-à-vis des médicaments, au-delà d'un fabricant particulier. Elle montre une association entre les prescriptions (liste des médicaments) et les relations entre les prescripteurs et

l'industrie, quelles que soient ces relations : recherches, honoraires, rencontres, repas, dons, financements de voyage pour congrès, visite médicale, etc. (175).

In fine, les prescripteurs qui entretiennent des liens avec l'industrie prescrivent plus de médicaments que les autres ou de manière plus orientée que les autres.

1.4. Les guides de pratique clinique dans le monde

Les recommandations professionnelles peuvent affecter les prescriptions et la pratique clinique d'un nombre important de médecins. L'influence que pourrait subir les auteurs des guides de pratique clinique, par des liens entretenus avec les groupes pharmaceutiques, pourrait être répercutée sur les lecteurs des guidelines. Si les auteurs ont des relations qui suscitent un conflit d'intérêts potentiel, les lecteurs de ces guides peuvent logiquement vouloir en être informés, afin d'évaluer la pertinence de ces guides.

Des études ont cherché à apporter des preuves sur cette problématique afin d'améliorer le processus d'élaboration des futures recommandations.

En février 2011, un article publié dans le CMAJ, intitulé « Clinical guideline writers often conflicted » nous explique qu'il existe un nombre extrêmement important de rédacteurs de ces recommandations ayant des liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique.

Il est cité l'exemple des recommandations de la Société canadienne de thoracologie sur la gestion de l'asthme chez les adultes et les enfants de 6 ans et plus, financées par trois des plus grands laboratoires producteurs d'antiasthmiques dans ce pays. En moyenne, les auteurs de ces recommandations ont été au moins une fois en contact direct avec ces compagnies pharmaceutiques : ils ont été leur conseiller, ont reçu des fonds pour la recherche ou ont été rémunérés comme intervenants pour des symposiums (176).

Mais ces constatations ne datent pas d'hier. En 2002, l'équipe du Dr Choudry de l'Université de Toronto, s'adresse par courrier à 192 auteurs de guides de pratique clinique (44 *guidelines*) en Europe et en Amérique du Nord, les questionnant sur d'éventuels liens avec l'industrie pharmaceutique (177, 178).

Fait intéressant, la moitié des médecins interrogés (92 médecins, soit 48%), s'abstiennent de répondre.

L'analyse des cent réponses qui purent être collectées (52% des réponses) fournit les résultats suivants : 87% des rédacteurs de ces recommandations entretenaient de manière générale des liens avec l'industrie pharmaceutique. 59% d'entre eux avaient des liens avec les entreprises dont ils avaient conseillé les produits mentionnés par ces guidelines et quasiment tous entretenaient des relations avec les fabricants de médicaments avant l'élaboration de ces guides. 38% des auteurs ayant déclaré des liens étaient conseillers ou même employés des entreprises pharmaceutiques et 6% détenaient des actions dans les entreprises en question.

En moyenne, chaque auteur entretenait des liens avec une dizaine de compagnies pharmaceutiques. Parmi tous les guides de pratique clinique analysés, il ne s'en trouvait en outre aucun qui avait été élaboré indépendamment des fabricants de médicaments (177).

Il semble ainsi exister un nombre considérable d'interactions entre les auteurs des guidelines et l'industrie pharmaceutique. Les scientifiques à l'origine de l'étude suggèrent que les médecins dont les conflits d'intérêts sont significatifs devraient par principe être exclus de la rédaction de ces guides. Reste à savoir comment déterminer les liens entre médecins et industrie qui sont significatifs et ceux qui ne le sont pas. Les auteurs s'interrogent: existe-t-il un seuil en deçà duquel les auteurs ne sont pas soumis à l'influence inconsciente de leurs liens avec l'industrie pharmaceutique ?

Une enquête similaire de Todd Mendelson et ses collaborateurs a été publiée très récemment, le 28 mars 2011, dans la revue *Archives of Internal Medicine*. Les auteurs de cette publication ont passé au crible 17 guides de pratique clinique de cardiologie parus entre 2004 et 2008 sous l'angle des conflits d'intérêts (178, 179). Les auteurs définissent les guides de pratique clinique comme des références pour l'amélioration de la pratique des soins et pour les politiques de remboursement des médicaments par les pouvoirs publics.

651 cas de conflits d'intérêts ont été dénombrés, pour 56% des 498 personnes impliquées dans la rédaction de ces guides de pratique clinique.

Les dirigeants des groupes de travail sont plus à même d'avoir des conflits d'intérêts que les autres membres des groupes, et cela de façon statistiquement significative : 81% versus 55% ($p=0.03$).

Les membres d'un groupe de travail ont plus de conflits d'intérêts que ceux des groupes de relecteurs (*peer-reviewer*) : 63% versus 51% ($p=0.06$).

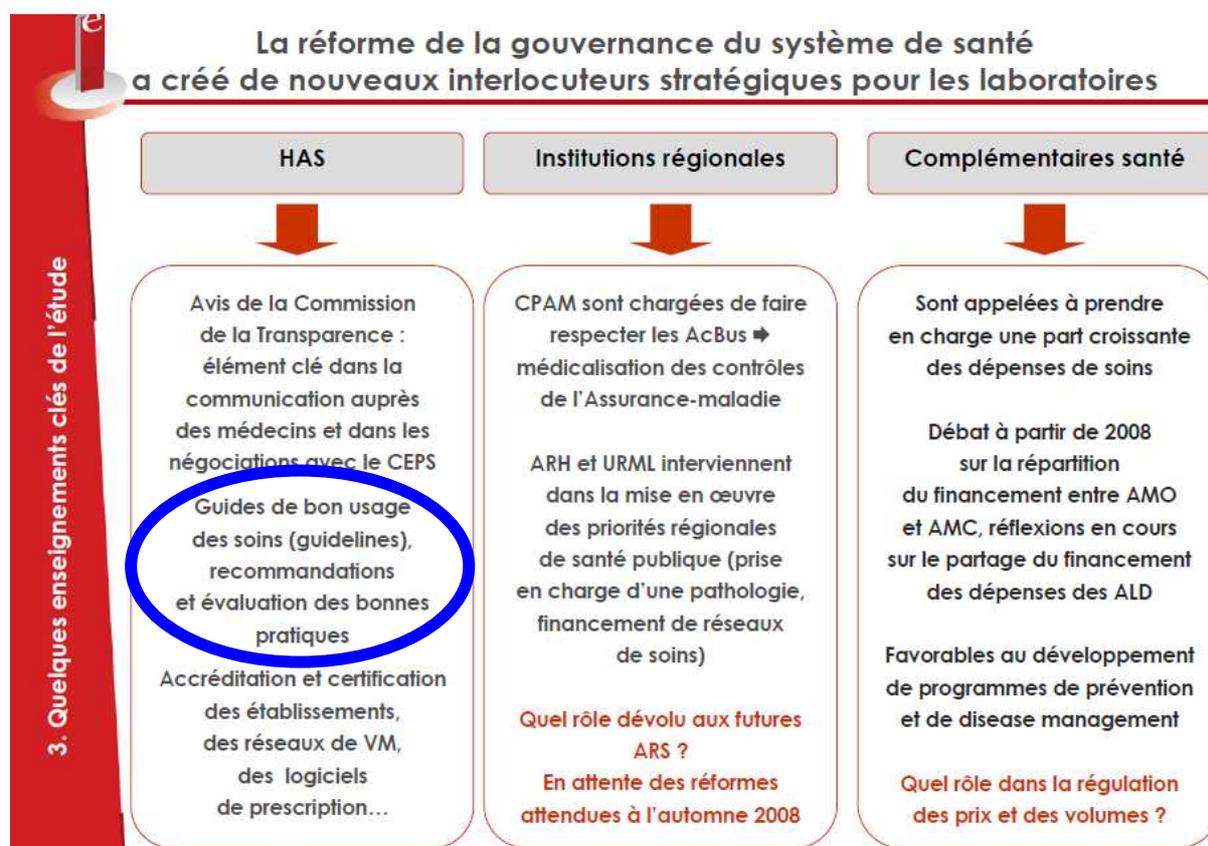
Dans un éditorial de la même revue, Steven Nissen, chef de cardiologie de la *Cleveland Clinic* qui s'est illustré à maintes reprises par ses prises de position concernant les risques cardiovasculaires des glitazones, s'interroge (178) : « *Can we trust cardiovascular practice guidelines ?* » (Peut-on faire confiance aux guides de pratique clinique dans le domaine cardiovasculaire ?)

Les opinions d'experts sont souvent décisives dans les recommandations parce qu'il n'y a pas toujours d'études de bon niveau de preuve réellement disponibles dans la littérature scientifique. Plus de la moitié des guides de pratique clinique se baseraient sur des recommandations de grade C au travers des opinions d'experts. Le Dr Nissen souligne le potentiel d'influence des opinions des experts ayant des conflits d'intérêts, opinions auxquelles l'estampille « *Clinical practice guidelines* » donne une légitimité scientifique (178).

Il ajoute que les experts qui ont le plus d'influence dans une recommandation sont ceux qui président les groupes de travail. Ils ont un rôle décisif dans l'assignation des rédacteurs pour l'élaboration de chaque section du document et dans la supervision de l'ensemble du document. Selon le Dr Nissen, leur indépendance est une question encore plus critique que celle de membres individuels des comités de rédaction (178).

1.5. Les guides cliniques de la HAS sont clairement ciblés dans la stratégie promotionnelle des firmes

L'iconographie suivante parle d'elle-même. Elle a été extraite d'un diaporama réalisé pour le compte de l'industrie pharmaceutique par Eurodirect & Research (121). Cette entreprise de conseil a enquêté pour définir les stratégies marketing optimales que doivent adopter les compagnies pharmaceutiques dans le but d'infiltrer au plus près les personnes ou organismes qui peuvent leur être le plus rentable.



Les politiques promotionnelles des laboratoires pharmaceutiques en France :
quelles perspectives à l'horizon 2012 ?- Eurostaf & Direct Research.

Les guides de pratique clinique sont donc clairement dans le collimateur des firmes.

2. Quatre guides de la HAS à l'épreuve d'une thèse de médecine

2.1. Parallèles

2.1.1. Ces guides de pratique clinique ne sont pas conformes aux données de la science

La validité scientifique de ces guides de pratique clinique est remise en cause par ce travail.

En effet, les biais de ces recommandations sont multiples: études scientifiques omises, présentations de données mal étayées ou connues pour être falsifiées, conclusions hâtives et mal argumentées.

Au final, ces guides recommandent des médicaments au coût prohibitif, mal évalués ou dont la balance bénéfices-risques est clairement défavorable. Ils sont potentiellement dangereux pour les patients et impactent directement les dépenses publiques à hauteur de plusieurs centaines de millions d'euros chaque année.

2.1.2. Ces guides de pratique clinique sont minés par l'opacité de l'information et les conflits d'intérêts des experts.

Les statuts de la HAS prévoient une indépendance totale à l'égard des industriels. Pour y parvenir, la HAS a édicté des règles de déontologie qui viennent en renfort des textes législatifs. Mais ces règles ne sont pas respectées.

En effet, les guides de pratique clinique étudiés sont élaborés sans que l'on connaisse l'ensemble des déclarations publiques d'intérêts des experts. Lorsque les déclarations existent, elles ne sont pas toujours actualisées et des liens d'intérêts sont parfois omis.

De nombreux experts en charge de ces guides ont des conflits d'intérêts majeurs. C'est le cas notamment de tous les présidents de groupes de travail en charge d'élaborer les quatre guides analysés.

2.1.3. Les entreprises du médicament aspirent à l'accroissement de leurs capitaux : faire du lobbying est le meilleur moyen d'arriver à leurs fins

L'industrie pharmaceutique est une des industries du globe les plus florissantes. Elle a des moyens financiers considérables. Les scandales sanitaires révèlent les uns après les autres que la fin peut justifier les moyens.

Pour maintenir des bénéfices faramineux, les firmes pharmaceutiques optimisent en permanence leurs stratégies promotionnelles grâce à des actions de lobbying.

Nouer des liens avec des experts médicaux reconnus par leurs pairs ou ayant la possibilité d'influer des politiques de santé, est une technique de lobbying dénoncée par de nombreux rapports officiels.

En France, la Haute Autorité de Santé est clairement ciblée dans la stratégie promotionnelle des firmes pharmaceutiques, comme l'attestent certains documents émanant des sociétés privées qui les conseillent.

2.1.4. Dans tous les domaines de la santé, les liens avec les firmes biaisent les jugements des médecins

Les médecins pensent être en capacité de s'extraire des influences commerciales, arguant de leur honnêteté intellectuelle. Ils pensent que leur vocation et leur fonction de médecin les protègent de ces influences.

Les études sociales montrent pourtant l'inverse, et les études en santé qui se sont intéressées à ces questions montrent que tout essai clinique, tout article médical, toute revue scientifique ou tout prescripteur qui bénéficie des largesses de l'industrie pharmaceutique, voit ses conclusions ou ses prescriptions modifiées au bénéfice de cette dernière.

2.2. Croisement des données

A l'appui des quatre constats précédents, il paraît légitime de penser que les quatre *Recommandations pour la Pratique Clinique* étudiées dans cette thèse ne sont pas conformes à l'examen des données de la science parce que le système d'expertise de la Haute Autorité de Santé est sous dépendance industrielle.

Dès lors, comment faire confiance aux autres guides de pratique de la HAS ? Tous ne sont probablement pas à bannir, mais comment trier le bon grain de l'ivraie lorsque la préoccupation principale du soignant de « terrain » est de s'occuper des patients ?

Et comment faire confiance aux autres institutions en charge de la santé publique dont les recommandations professionnelles sont moins formalisées, moins codifiées ou moins réglementées que celles de la HAS ?

CONCLUSION

CONCLUSION

Les scandales médicamenteux se multiplient ces dernières années, révélant au public la soumission des institutions sanitaires au lobby pharmaceutique. Mais il a fallu attendre l'arrivée du scandale Mediator^o et l'immense émotion des citoyens pour qu'en 2011, une réforme en profondeur de la gouvernance sanitaire soit demandée solennellement par le Président de la République française. Les premiers rapports publics condamnent fermement les dysfonctionnements et les conflits d'intérêts des experts en charge du circuit du médicament, et en premier lieu l'Afssaps.

A contrario, l'expertise en charge des recommandations de bonnes pratiques professionnelles, essentiellement sous la férule de la HAS, paraît blanchie par ces rapports.

Les *Recommandations pour la Pratique Clinique* ont pour objectif de constituer le socle scientifique sur lequel les pratiques médicales doivent s'appuyer. Elles servent également de base scientifique à l'Assurance Maladie dans ses relations avec les médecins et les assurés, et constituent des références dans les affaires judiciaires impliquant des professionnels de santé.

Compte tenu des enjeux humains et financiers, ces recommandations doivent se prémunir de toute influence commerciale. Mais force est de constater que ce n'est pas le cas.

Aucune des quatre *Recommandations pour la Pratique Clinique* choisies pour cette thèse n'est conforme aux données acquises de la science. Les experts en charge de ces guides recommandent des molécules dont les risques sont inacceptables au regard de leurs bénéfices, et de leur coût pour la société.

Ce travail prouve que bon nombre de ces experts sont en situation de conflits d'intérêts majeurs, et que les autorités sanitaires dont ils dépendent, ne respectent ni les règles de transparence, ni les règles d'indépendance qu'elles s'étaient fixées ou que la loi leur impose. Dès lors, il est légitime de penser que ces guides de pratique clinique sont directement biaisés par l'industrie pharmaceutique. En outre, la littérature internationale a largement démontré que les liens contractés entre les experts et les firmes sont déterminants pour rendre des conclusions, des avis ou des

recommandations favorables aux compagnies pharmaceutiques. Ces dernières engagent d'ailleurs des sommes considérables pour créer et entretenir des liens avec des leaders d'opinion, surtout s'ils sont susceptibles de travailler pour des organismes publics. Le lobby pharmaceutique n'engagerait pas de telles sommes s'il n'en attendait aucun retour bénéfique.

Le Formindep a demandé en 2009 le retrait de deux de ces recommandations par un recours en Conseil d'Etat, sur la base d'une gestion opaque des conflits d'intérêts au sein de la HAS. En avril 2011, en cours de rédaction de la thèse proposée ici, le Conseil d'Etat a finalement invalidé la recommandation « Traitement médicamenteux du diabète de type 2. » Suite à ce véritable camouflet officiel, la HAS, par la voix de son nouveau président, M. Harousseau, a finalement décidé de retirer la recommandation sur la maladie d'Alzheimer, pourtant relativement récente et servant de référence scientifique au très médiatisé Plan Alzheimer.

Mais ce n'est pas suffisant. Les deux autres guides étudiés dans cette thèse laissent penser que la permissivité de la HAS en matière de gestion des conflits d'intérêts, pourrait être une pratique d'ensemble. Aucune politique de santé publique ne saurait se satisfaire de demi-mesures consistant à retirer les recommandations une par une, et uniquement sous la pression de citoyens ou de professionnels vigilants.

Les solutions restent à venir. Mais elles doivent intégrer une réforme ambitieuse du système décisionnel sanitaire, sur base d'un changement fondamental de paradigme : l'industrie pharmaceutique ne doit plus être maître du jeu. Pour cela, des règles législatives courageuses et exigeant la plus grande fermeté sont nécessaires pour lever l'opacité et bannir les conflits d'intérêts. La réforme qu'appelle de ses vœux Monsieur Nicolas Sarkozy, et les Assises du médicament décidées par le ministère de la santé, représentent-elles les prémisses de ce changement de paradigme ? Espérons-le, car tout angélisme, tout manque de courage ou d'ambition, toute pusillanimité en ce domaine, seront immédiatement et irrémédiablement sanctionnés par de nouveaux drames sanitaires. Il est temps que notre système de santé se libère de ses chaînes.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Morelle A, Bensadon AC, Marie E. Enquête sur le Mediator°. Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), janvier 2011 : 260 pages.
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/>
2. Debré B, Even P. Rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle, de l'efficacité, et de la sécurité des médicaments, mars 2011 : 83 pages.
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/>
3. Sarkozy N. Vœux aux acteurs de santé, du soin et de la prise en charge de la dépendance. Discours de M. le Président de la République française. Châtillon sur Indre, le 20 janvier 2011. <http://www.elysee.fr>
4. Haute Autorité de Santé. Principes fondateurs. <http://www.has-sante.fr/>
5. La suite du recours du Formindep au Conseil d'Etat contre les recommandations de la HAS. Formindep, 05 novembre 2010. <http://www.formindep.org/>
6. Article L.161-37 du Code de la Sécurité Sociale. <http://www.legifrance.gouv.fr/>
7. Articles L.5311-1 et L.5311-2 du Code de la santé publique.
<http://www.legifrance.gouv.fr/>
8. Haute Autorité de Santé. Méthodes d'élaboration des recommandations de bonne pratique. <http://www.has-sante.fr/>
9. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Les Recommandations pour la Pratique Clinique : base méthodologique pour leur réalisation en France. ANAES 1999 : 31 pages. <http://www.has-sante.fr/>
10. The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Collaboration. AGREE Instrument Training Manual. Janvier 2003: 73 pages.
<http://www.agreecollaboration.org/>
11. Dupagne D. Rendez-nous nos conférences de consensus ! Atoute, le 09 Août 2010. <http://www.atoute.org/n/article158.html>
12. Greenhalgh T. Savoir lire un article médical pour décider. La médecine fondée sur les niveaux de preuve (*evidence-based medicine*) au quotidien. Meudon : Editions RanD, 2000, 182 pages.
13. Article L.324-1 du Code de la sécurité sociale. <http://www.legifrance.gouv.fr/>
14. Hue B. Le piège des bonnes pratiques médicales. Droit-medical.com, le 07 mars 2006. <http://droit-medical.com/>

- 15.** Haute Autorité de Santé. Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Recommandation de bonne pratique. HAS, mars 2008. Site internet <http://www.has-sante.fr>
- 16.** Haute Autorité de Santé et Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Recommandation de bonne pratique. HAS et Afssaps, novembre 2006. <http://www.has-sante.fr> et <http://www.afssaps.fr/>
- 17.** Haute Autorité de Santé. Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge en phase d'état. Recommandation de bonne pratique. HAS, septembre 2007. <http://www.has-sante.fr>
- 18.** Haute Autorité de Santé. Diagnostic, prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites. Recommandation de bonne pratique. HAS, décembre 2008. <http://www.has-sante.fr>
- 19.** Angell M. La vérité sur les compagnies pharmaceutiques. Comment elles nous trompent et comment les contrecarrer. Québec : Editions le mieux-être, 2005, 274 pages.
- 20.** Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Maladie d'Alzheimer, sa prévalence et les soins délivrés au malade. Point d'information. CNAMTS, le 23 octobre 2008 : 10 pages. <http://www.ameli.fr/>
- 21.** Plan Alzheimer 2008-2012. <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/>
- 22.** Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Traitement médicamenteux de la démence. Fiche de transparence. CBIP, juillet 2008 : 28 pages. <http://www.cbip.be/>.
- 23.** Van Pradelles S, Ankri J. Maladie d'Alzheimer : les médicaments et le suivi. Médecine 2006 ; 2 (7) : 297-299. <http://www.revue-medecine.com/>
- 24.** Gallez C. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS), juillet 2005. <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i2454.asp>.
- 25.** Gallois P, Vallée JP, Le Noc Y. Diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer : comment et pourquoi ? Médecine 2007 ; 3 (4) : 167-172. <http://www.revue-medecine.com/>
- 26.** Lassale C. Le point sur les thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer. Vidéo mise en ligne le 06 janvier 2011 sur la page d'accueil du site internet officiel du plan Alzheimer 2008-2012. <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/> et Vidéo archivée sur : <http://www.gouvernement.fr/gouvernement/dr-catherine-lassale-le-point-sur-les-therapeutiques-de-la-maladie-d-alzheimer>.
- 27.** Le dictionnaire Vidal (version papier). Aricept° (donépézil). Résumé des Caractéristiques du Produit. Vidal 2010.
- 28.** Institut National Scientifique d'Etudes et de Recherches Médicales. Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. Expertise collective. Inserm, 2007 : 673 pages. <http://www.inserm.fr>

- 29.** National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraisal Consultation Document : Alzheimer's disease-donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine (review). NICE, 2007. <http://www.nice.org.uk/>
- 30.** Nicot P. Anticholinestérasiques : le généraliste peut-il dire non ? Médecine 2010 ; 6 (8) : 344-346. <http://www.revue-medecine.com/>
- 31.** Le dictionnaire Vidal (version papier). Ebixa° (mémantine). Résumé des Caractéristiques du Produit. Vidal 2010.
- 32.** Site internet de la revue Prescrire. <http://www.prescrire.org/fr/Search.aspx>
- 33.** Méthodologie des essais cliniques dans les démences. Prescrire 1995; 15 (148) : 97.
- 34.** Wolfson C, Moride Y, Perrault A, et al. Pharmacothérapie de la maladie d'Alzheimer. II. Examen des instruments de mesure utilisés dans les essais cliniques. Office Canadien de Coordination de l'Évaluation des Technologies de la Santé (OCCETS), 2000. <http://www.ccohta.ca>
- 35.** Les échelles psychométriques dans les démences. Prescrire 2003 (23) 241: 487.
- 36.** Therapeutics Initiative. Drugs for Alzheimer's disease. Therapeutics letter 2005 ; 56: 4 pages. <http://ti.ubc.ca/newsletter/drugs-alzheimers-disease>
- 37.** Birks J, Harvey RJ. Donépézil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 1. Art. No.: CD001190.
- 38.** Birks J, Grimley Evans J, Lakovidou V, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2000; Issue 4. Art. No: CD001191.
- 39.** Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment. Cochrane Database Syst Rev 2006; Issue 1. Art. No: CD001747.
- 40.** Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Syst Rev 2006; Issue 1. Art. No.: CD005593.
- 41.** Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. BMJ 2005; 331: 321-7.
- 42.** AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet 2004; 363: 2105-2015.
- 43.** Résultats à long terme du donépézil en cas d'Alzheimer. Minerva 2005 ; 4 (7) : 112-114.
- 44.** Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, et al. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 2003; 51: 937-44.
- 45.** Donépézil au long cours : pas d'intérêt dans la maladie d'Alzheimer. Prescrire 2004 ; 24 (256): 856.
- 46.** Donépézil. Site internet de la revue Minerva, consulté le 20 novembre 2008. <http://www.minerva-ebm.be/fr/home.asp>

- 47.** Attia J. What now for Alzheimer's disease? An epidemiological evaluation of the AD2000 trial. *Aust Prescr* 2005; 28: 134-5.
- 48.** National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraisal Consultation Document: Alzheimer's disease-donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine (review). NICE, 2005. <http://www.nice.org.uk/>
- 49.** Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 3. Art. No: CD001190.
- 50.** Warner J, Butler R, Arya P. Dementia. Effects of treatments on cognitive symptoms. *Clin Evid* 2004; 12: 1366-80.
- 51.** Mc Shane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154.
- 52.** Forme « modérée » de la maladie d'Alzheimer : pas d'intérêt clinique établi. *Prescrire* 2007 ; 27 (287): 655.
- 53.** Maladie d'Alzheimer: gare aux interactions avec les anticholinestérasiques. *Prescrire* 2006 ; 26 (269): 111-115.
- 54.** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Reminyl® (galantamine) et mortalité : résultats de deux essais cliniques menés chez des patients atteints d'une altération modérée de la fonction cognitive. *Afssaps*, le 24 janvier 2005. <http://www.afssaps.fr/>
- 55.** Bruhat C, Lainé-Cessac P, Lagarce L et al. Traitement spécifique de la démence : des effets indésirables potentiellement mortels issus de la banque nationale de pharmacovigilance. 10ème congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie (SFP). Montpellier, 2006. Résumé français transmis par Corinne Bruhat, par courrier électronique le 04 février 2011.
- 56.** Donépézil: syncopes. *Prescrire* 2008; 28 (292): 105.
- 57.** Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 867-73.
- 58.** Bussièrès JF, Blond M, Lebel D. Intégration de la pharmacovigilance à la pratique clinique. *J Pharm Clin* 2006 ; 25 (2): 93-100.
- 59.** Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Statistiques et publications : Medic'AM. CNAMTS, juin 2010. <http://www.ameli.fr/>
- 60.** Caisse d'Amortissement de la Dette Sociale. Résultats du 1^{er} semestre 2008 : 35.8 milliard d'euros amortis à fin juin 2008. Des résultats semestriels en ligne avec les objectifs assignés à la CADES. Communiqué de presse de la CADES. <http://www.cades.fr/>, consulté le 29 octobre 2008.
- 61.** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Suspension de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant de la rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®, Avaglim®). Communiqué de l'Afssaps, le 23 septembre 2010. <http://www.afssaps.fr/>
- 62.** Centre National Hospitalier d'Information sur le médicament. Base de données Thériaque. <http://www.theriaque.org/>

- 63.** Prothon N. Quand les firmes pharmaceutiques se sucent avec le diabète. L'exemple de la classe médicamenteuse des glitazones. Formindep, le 15 juillet 2008. <http://www.formindep.org/>
- 64.** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-865.
- 65.** Traitement du diabète de type 2: l'évaluation des associations d'antidiabétiques oraux est insuffisante. Prescrire 2002; 22 (231): 612-614.
- 66.** Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al (PROactive investigators). Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1279-89.
- 67.** Haute Autorité de Santé. Guide ALD n°8-Diabète de type 2. Guide médecin de la HAS, mai 2006, actualisé en juillet 2007. <http://www.has-sante.fr/>
- 68.** Rosiglitazone (Avandia[®]), pioglitazone (Actos[®]). Deux nouveaux antidiabétiques oraux trop peu évalués. Prescrire 2002; 22 (231): 569-577.
- 69.** Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E et al. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. Diabetes Care 2004; 27(7): 1647-53
- 70.** La valeur p résume-t-elle la pertinence d'une comparaison ? Prescrire 2005; 25 (263): 554-555.
- 71.** Centre Belge d'Information Pharmaceutique. La prise en charge du diabète de type 2. CBIP, janvier 2008: 44 pages. <http://www.cbip.be/>
- 72.** Agence française de Sécurité sanitaire des produits de santé. Augmentation de l'incidence des fractures en cas de traitement au long cours par rosiglitazone. Afssaps, mars 200: 2 pages. <http://www.afssaps.fr>
- 73.** Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. ; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427-43.)
- 74.** Agence française de Sécurité sanitaire des produits de santé. Augmentation de l'incidence des fractures chez les patientes traitées par pioglitazone. Afssaps, mai 200: 2 pages. <http://www.afssaps.fr>
- 75.** Glitazones : cancers de la vessie et autres. Prescrire 2007; 27 (280): 108.
- 76.** Glitazones et oedèmes maculaires. Prescrire 2006; 26(272): 343.
- 77.** Glitazones: quelle hépatotoxicité ? Prescrire 2006; 26 (271): 316.
- 78.** Insuffisance cardiaque et diabète de type 2. Prescrire 2008; 28 (294) : 284.
- 79.** Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in agent oral combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet 2009; 373: 2125-35.

- 80.** European Medicines Agency. Assessment report for Avandia. EMA, le 03 décembre 2010. <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 81.** Chevalier P. Les risques cardiovasculaires de la rosiglitazone. Minerva 2007; 6 (9): 2 pages. <http://www.minerva-ebm.be/fr/home.asp>
- 82.** Rosiglitazone, la triste saga continue. Prescrire 2010; 30 (324): 742.
- 83.** Nissen SE et Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. Arch Intern Med 2010; 170 (14): 1191-1201.
- 84.** Graham DJ, Ouellet Hellstrom R, Macurdy TE et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure and death in elderly medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. JAMA 2010; 304 (4): 411- 418.
- 85.** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mise au point sur la sécurité d'emploi des coxibs (inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2). Afssaps, juillet 2004 : 5 pages. <http://www.afssaps.fr>
- 86.** Hermange MT, Payet AM. Les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments- Médicament : restaurer la confiance. Rapport d'information n°382 de la Commission sénatoriale des affaires sociales. Sénat, le 08 juin 2006. <http://www.senat.fr/>
- 87.** Lemorton C. La prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments. Rapport d'information n° 848 de la Commission des affaires culturelles, familiales et sociales. Assemblée Nationale, le 30 avril 2008. <http://www.assemblee-nationale.fr/>
- 88.** Horel S. Les médicamenteurs. Labos, médecins, pouvoirs publics : enquête sur des liaisons dangereuses. Paris : Editions du Moment, 2010, 315 pages.
- 89.** Montastruc JL. Les coxibs dans l'actualité. BIP 2001; 1: 2 pages. <http://www.bip31.fr/>
- 90.** Lehmann C. Patients si vous saviez... Confessions d'un médecin généraliste. Paris : Editions Robert Laffont, 2003, 345 pages.
- 91.** Medic'AM 2001 : la déferlante de Celebrex°. Prescrire 2001; 22 (231): 625.
- 92.** Haute Autorité de Santé. Celebrex 100 et 200 mg/jour. Commission de la Transparence de la HAS, avis du 09 mai 2007. <http://www.has-sante.fr/>
- 93.** Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000; 284(10): 1247-55
- 94.** Célécoxib et « essai CLASS » : un exemple de manipulations industrielles. Prescrire 2002; 22 (231): 623-625.
- 95.** Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? BMJ 2002; 324: 1287-8.
- 96.** Van Driel M. Une demi-vérité : le récit des coxibs. Minerva 2003; 2 (9): 142-143.

- 97.** Le célécoxib encore sur le marché : au profit de qui ? *Prescrire* 2005; 25 (263): 512-513.
- 98.** Chevalier P. Risques d'infarctus et AINS, particulièrement les coxibs. Lettre du Groupe Recherche Action Santé (GRAS) 2006; 51 : 47-49.
<http://www.groupe-recherche-actions-sante.com/>
- 99.** Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention (APC). *N Engl J Med* 2005; 352: 1071-80.
- 100.** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Célécoxib : suspension d'un essai clinique suite à la mise en évidence d'une augmentation du risque cardiovasculaire. Communiqué de presse de l'Afssaps, le 17 décembre 2004.
<http://www.afssaps.fr/>
- 101.** Montastruc JL. Les nouvelles références à propos du risque thrombotique des AINS. *BIP* 2007; 14 (2): 10. <http://www.bip31.fr/>
- 102.** Topol EJ, Falk GW. A coxib a day won't keep the doctor away. *Lancet* 2004; 364 (9435): 639-640.
- 103.** Comment éviter les prochaines affaires Vioxx°. *Prescrire* 2005; 25 (259): 222-225.
- 104.** Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA 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 (9435): 675-684.
- 105.** Gallois P, Vallée JP. Coxibs : quel rapport bénéfice/risque. *Médecine* 2005: 10-14. <http://www.revue-medecine.com/>
- 106.** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rappel des règles de bon usage des AINS. Communiqué de l'Afssaps le 24 octobre 2006: 2 pages.
<http://www.afssaps.fr/>
- 107.** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Dynastat (parécoxib). Effets indésirables cardiovasculaires et cutanés graves. Communiqué de l'Afssaps, le 22 décembre 2004. <http://www.afssaps.fr/>
- 108.** Lumiracoxib : hépatites et retrait du marché. *Prescrire* 2008; 28 (291) : 27.
- 109.** Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 762-772.
- 110.** Site internet <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/>
- 111.** Duhamel G, Grass E, Morelle A. Encadrement des programmes d'accompagnement des patients associés à un traitement médicamenteux, financés par les entreprises pharmaceutiques. Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), décembre 2007 : 96 pages. <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/>

- 112.** Lenglet R. Lobbying et santé. Ou comment certains industriels font pression contre l'intérêt général. Paris : Editions Pascal (Collection Tapage), 2009, 447 pages.
- 113.** Lobby. http://fr.wikipedia.org/wiki/Lobby#cite_ref-0
- 114.** Corruption et santé. Rapport mondial sur la corruption 2006. Transparency International 2006 : 165 pages. <http://www.transparency.org/>
- 115.** Chapelle N. Médiapart, la démocratie, et les leaders d'opinion. Médiapart, le 08 juillet 2008. <http://blogs.mediapart.fr/blog/nicolas-chapelle/080708/mediapart-la-democratie-et-les-leaders-d-opinions>
- 116.** Leaders d'opinion. Définitions-marketing. <http://www.definitions-marketing.com/Definition-Leader-d-opinion>
- 117.** Pasca E. Les médecins leaders d'opinion: pantins du commerce pharmaceutique... Le British Medical Journal dénonce. Pharmacritique, le 20 juin 2008. <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr>
- 118.** Moynihan R. Key opinion leaders: independent experts or drug representatives in disguise? Editorial du BMJ, le 19 juin 2008. <http://www.bmj.com/content/336/7658/1402.full>
- 119.** Heartbeat Experts. Knowledge Centers: Expert News. Site internet <http://www.heartbeatexperts.com/knowledge-center/expert-news/>, consulté le trois mars 2010.
- 120.** <http://www.generation-nt.com/heartbeat-experts-lance-plusieurs-projets-identification-kol-newswire-196221.html>, consulté le trois mars 2010.
- 121.** Eurostaf & Direct Research. Les politiques promotionnelles des laboratoires pharmaceutiques en France : quelles perspectives à l'horizon 2012 ? <http://www.eurostaf.fr/data/document/prsentation-semo-2008.pdf>
- 122.** Reportage canal plus – émission « faites passer l'info ». http://www.dailymotion.com/video/x2h69u_le-medecin-les-hormones-et-la-menop_politics, site consulté le vingt avril 2010.
- 123.** Dupagne D. Le Conseil de l'Ordre confirme l'importance de l'indépendance professionnelle des médecins. Atoute, le 02 mars 2007. <http://www.atoute.org/>
- 124.** Sallès C. Au bénéfice du doute. Les notables de la ménopause face aux risques du traitement hormonal substitutif. Rapport de recherche pour la MiRe DRESS, septembre 2004 : 157 pages. <http://www.atoute.org/>
- 125.** Recommandation n° R(2000)10 du Comité des Ministres aux Etats membres sur les codes de conduite pour les agents publics. Adoptée le 11 mai 2000. http://www.coe.int/t/dghl/monitoring/greco/documents/Rec%282000%2910_FR.pdf
- 126.** Site internet du ministère français de la justice. http://www.justice.gouv.fr/art_pix/scpc2004-1.pdf, consulté le deux février 2009.

- 127.** Service Central de Prévention de la Corruption (SCPC). Rapport annuel de 2005 : 257 pages. <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/>
- 128.** Thompson D. Understanding financial conflicts of interest. N Engl J Med 1993; 329 : 573-576.
- 129.** Steinbrook R. Controlling Conflict of Interest. Proposals from the Institute Of Medicine. Site web du New England Journal of Medicine, article du 21 mai 2009. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp0810200?query=TOC&>
- 130.** Susini ML. Eloge de la corruption. Paris: Editions Fayard, 2008, 284 pages.
- 131.** Transparency International. Combattre la corruption. Enjeux et Perspectives. <http://books.google.fr/books?id=r3U1GhVMBnoC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>, consulté le sept novembre 2010.
- 132.** Article 432-11 du Code pénal. <http://www.legifrance.gouv.fr/>
- 133.** Article 432-12 du Code pénal. <http://www.legifrance.gouv.fr/>
- 134.** Article R.161-85 du Code de la Sécurité Sociale. <http://www.legifrance.gouv.fr/>
- 135.** Hirsch M. Pour en finir avec les conflits d'intérêts. Paris: Editions Stock, 2010, 158 pages.
- 136.** Article 15 de la Déclaration des droits de l'homme et du Citoyen de 1789. <http://www.conseil-constitutionnel.fr/>, consulté le treize février 2011.
- 137.** Commission de réflexion pour la prévention des conflits d'intérêts dans la vie publique. Pour une nouvelle déontologie de la vie publique. Rapport remis au Président de la République le 26 janvier 2011. <http://www.conflits-interets.fr/>, consulté le treize février 2011.
- 138.** Différence liens d'intérêts/conflits d'intérêts. Echanges mails avec Philippe Foucras, président du Formindep. Courrier électronique du 10 mars 2011.
- 139.** Bras PL, Ricordeau P, Roussille B et al. L'information des médecins généralistes sur le médicament. Rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), septembre 2007: 252 pages. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/>
- 140.** Dana J, Loewenstein G. A Social Science Perspective on Gifts to Physicians From Industry. JAMA. 2003; 290(2): 252-255.
- 141.** Devries M, Hurbain I. Comment soigner les conflits d'intérêts ? Article publié dans Pratiques n°33. Formindep, le 12 juillet 2007. <http://www.formindep.org/>
- 142.** Foucras P. La loi sur la transparence de l'information médicale enfin en vigueur. Formindep, le 28 mars 2007. <http://www.formindep.org/>
- 143.** Article L.4113-13 du Code de la santé publique. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

- 144.** Articles L.161-44 et R.161-84 à R.161-86 du Code de la Sécurité Sociale.
<http://www.legifrance.gouv.fr/>
- 145.** Haute Autorité de Santé. Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts. Actualisation 2010. HAS, le 03 mars 2010 : 56 pages.
<http://www.has-sante.fr>
- 146.** Masquelier P. Des recommandations professionnelles peu recommandables. Formindep, le 12 mars 2009. <http://www.formindep.org/>
- 147.** Bourses et subventions. Société Française de Rhumatologie (SFR).
<http://sfr.larhumatologie.fr/>
- 148.** Cohorte DESIR. Société Française de Rhumatologie (SFR).
<http://sfr.larhumatologie.fr/>
- 149.** Cohorte ESPOIR. Société Française de Rhumatologie (SFR).
<http://sfr.larhumatologie.fr/>
- 150.** <http://www.edimark.fr/congres/acr/acr2001/11/humeur.htm>, lien à jour en juin 2011.
- 151.** <http://www.maghress.com/fr/lematin/26566>, lien à jour en juin 2011.
- 152.** Montalescot G, Drouet L, Combe B et al. Coxibs et risque cardiovasculaire : la tempête. Présentation power point du 04 mars 2005. Heart.org.
<http://www.theheart.org/article/397491.do>
- 153.** <http://ard.bmj.com/content/69/9/1580>, lien à jour en juin 2011
- 154.** <http://jrheum.org/content/early/2011/02/24/jrheum.100935.abstract>, lien à jour en juin 2011.
- 155.** Site internet de la Société Française de Rhumatologie. Rubrique *SFR présente*. Sous-rubrique *Société savante*. <http://sfr.larhumatologie.fr/>
- 156.** Capture d'écran de la page 7 du Rapport moral d'exercice 2008 de l'AFLAR :
http://www.aflar.org/IMG/pdf/rapport_moral_2008-3.pdf
- 157.** Jorgensen AW, Hilden J, Gotzche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. BMJ 2006; 333: 782-786.
- 158.** 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.
- 159.** Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C et al. Association of funding and conclusions in randomized drug trials. A reflection of treatment effect or adverse events? JAMA 2003; 290 (67): 921-928.
- 160.** Jefferson T, Di Pietrantonj C, Debalini MG et al. Relation of study quality, concordance, take home message, funding, and impact in studies of influenza

vaccines: systematic review. Relation of study quality, concordance, take home message, funding, and impact in studies of influenza vaccines: systematic review. BMJ 2009; 338: b354. <http://www.bmj.com/>

161. Grange JC. Vaccins contre la grippe: Big pharma veille. Article du 19 février 2009. <http://docteurdu16.blogspot.com/>

162. Revues de publications primaires : trop liées aux firmes. Prescrire 2009; 29 (313): 868.

163. Annette Becker, Fatma Dörter, Kirsten Eckhardt, et al. The association between a journal's source of revenue and the drug recommendations made in the articles it publishes. CMAJ 2011;DOI:10.1503/cmaj.100951.www.cmaj.ca

164. Site internet du Quotidien du Médecin. <http://www.lequotidiendumedecin.fr/>

165. Sénat. Comptes-rendus de la commission commune d'information sur le médiateur. Audition de Gérard Kouchner le 10 mars 2011. <http://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20110307/mediator.html#toc7>

166. Médiateur, 34 ans plus tard, Servier nous ment encore. Site internet de la revue Pratiques, les cahiers de la médecine utopique, le 04 janvier 2011. <http://www.pratiques.fr/Mediator-34-ans-plus-tard-Servier.html>

167. Le suffixe du mois-orex. Prescrire 1990; 10 (100): 402.

168. Benfluorex antidiabétique ? Prescrire 1997; 17 (173): 326-328.

169. La dépense de médicament. Rapport de la Cour des Comptes, septembre 2007 : 259-286. <http://www.ccomptes.fr/>

170. Auvray L, Hensgen F, Sermet C. La diffusion de l'innovation pharmaceutique en médecine libérale: revue de la littérature et premiers résultats français. CREDES 2003. Questions d'économie de la santé ; 73 : 8 pages. <http://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes73.pdf>

171. Mousquès J, Renaud T, Sermet C. Variabilité des pratiques médicales en médecine générale : le cas des hyperlipidémies. CREDES 2001 ; Biblio n°1360 : <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2001/rap1360.pdf>

172. Mousquès J, Renaud T, Scemama O. Variabilité des pratiques médicales en médecine générale : la prescription d'antibiotiques dans la rhinopharyngite aiguë. CREDES 2003 ; Biblio n°1494 : 112 pages. <http://www.irdes.eu/Publications/Rapports2003/rap1494.pdf>

173. Les finances de l'Association Mieux Prescrire : bilan de l'exercice 2009-2010. Prescrire 2011; 31 (329): 164-165.

174. Atlas de la démographie médicale en France. Situation au 1^{er} janvier 2010. Conseil National de l'Ordre des Médecins : 167 pages. <http://www.conseil-national.medecin.fr/>

175. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry. Is a gift ever just a gift? JAMA 2000; 283 (3): 373- 380.

176. Collier R. Clinical guideline writers often conflicted. CMAJ 2011; 183 (3): 2 pages. <http://www.cmaj.ca>.

177. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between Authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. JAMA 2002; 5 (287): 612-617.

178. Pasca E. Conflits d'intérêts dans les recommandations de bonne pratique en cardiologie. Comment l'influence pharmaceutique dissémine et devient invisible. Pharmacritique, le 14 avril 2011
<http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/>

179. Mendelson TB, Meltzere M, Campbell EG et al. Conflicts of interest in cardiovascular clinical practice guidelines. Arch Intern Med 2011; 171(6): 577-584.

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN : American Academy of Neurology
ADO : AntiDiabétiques Oraux
AFEM : Association Française de l'Etude de la Ménopause
AFLAR : Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AGREE : Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALD : Affection de Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé
ANDEM : Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATC : Anatomical Therapeutic Chemical classification system
BMJ : British Medical Journal
CAPI : Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles
CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
CMAJ : Canadian Medical Association Journal
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CREDES : Centre de Recherche d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé
CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance
CSP : Code de Santé Publique
CTJ : Coût de Traitement Journalier
DESIR : DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes
DGS : Direction Générale de la Santé
DPI : Déclaration Publique d'Intérêts
DRESS : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
EBM : Evidence-based medicine
EMA : European Medicines Agency
ESPOIR : Etude et Suivi des POLYarthrites Indifférenciées Récentes
FDA : Food and Drug Administration

FMC : Formation Médicale Continue
HAS : Haute Autorité de Santé
HR : Hazard Ratio
IC : Intervalle de Confiance
IDM : Infarctus Du Myocarde
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
INSERM : Institut National Scientifique d'Etudes et de Recherches Médicales
IOM : Institute Of Medicine
IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
ISDB : International Society of Drug Bulletins
JAMA : Journal of the American Medical Association
KOL : Key Opinion Leaders
LEEM : Les Entreprises du Médicament
MiRe-DRESS : Mission-Recherche de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
MMSE : Mini Mental State Examination
NEJM : New England Journal of Medicine
NICE : National Institute for health and Clinical Excellence
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONG : Organisation Non Gouvernementale
OPEPS : Observatoire Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé
OR : Odds Ratio
PA : Patient-Année
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RPC : Recommandation pour la Pratique Clinique
RR : Risque Relatif
SCPC : Service Central de Prévention de la Corruption
SFR : Société Française de Rhumatologie
SMR : Service Médical Rendu
SNIIR-AM : Système National Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
THS : Traitement Hormonal Substitutif

ANNEXES

ANNEXE 1

Niveaux de preuve et force des recommandations

D'après l'ANAES⁴⁶

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	C Faible niveau de preuve

D'après Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC et al.⁴⁷

Le niveau de preuve 4 comporte également :

- les essais contrôlés sur des critères intermédiaires
- les consensus professionnels (ou accords professionnels)
- les opinions d'experts

Mais d'après Trisha Greenhalgh⁴⁸, une méta-analyse bâclée ou biaisée ne saurait se placer au dessus d'une étude de cohorte bien conçue.

⁴⁶ ANAES. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Janvier 2000. <http://www.has-sante.fr/>

⁴⁷ Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC et al. User's guides to the medical literature IX. A method for grading health care recommendations. JAMA 1995; 274 : 1800-4

⁴⁸ Greenhalgh T. Savoir lire un article médical pour décider. Editions RanD, 2000 :182 pages.

ANNEXE 2

Coût des anti-Alzheimer pour la CNAMTS⁴⁹

Molécules en DCI	Noms de spécialités et conditionnements	2004	2005	2006	2007	2008	2009	TOTAL (entre 2004 et 2009)
Donepezil	Aricept 5 mg cp orodispersible				264 305 €	465 394 €	562 640 €	1 292 339 €
	Aricept 10 mg cp orodispersible				651 282 €	1 424 832 €	1 708 446 €	3 784 559 €
	Aricept 5 mg cp pelliculé	15 196 416 €	16 791 339 €	16 784 285 €	15 810 115 €	14 576 229 €	12 311 502 €	91 469 886 €
	Aricept 10 mg cp pelliculé	47 448 260 €	54 991 131 €	59 061 461 €	57 230 561 €	53 668 927 €	45 942 586 €	318 342 926 €
Galantamine	Reminyl 4 mg cp (boite de 14)	75 796 €	7 642 €	2 705 €	1 024 €	645 €	-44 €	87 767 €
	Reminyl 4 mg cp (boite de 56)	4 444 816 €	4 586 194 €	3 734 249 €	2 572 892 €	1 765 233 €	1 181 735 €	18 285 118 €
	Reminyl 8 mg cp	13 791 250 €	14 824 311 €	12 808 602 €	8 473 083 €	5 443 855 €	3 477 430 €	58 818 531 €
	Reminyl 12 mg cp	4 631 899 €	6 142 541 €	5 644 721 €	3 650 822 €	2 227 312 €	1 377 768 €	23 675 062 €
	Reminyl LP 8 mg gélule			1 168 981 €	2 927 926 €	3 780 056 €	3 596 078 €	11 473 040 €
	Reminyl LP 16 mg gélule			3 471 292 €	10 360 194 €	14 205 435 €	13 974 368 €	42 011 288 €
	Reminyl LP 24 mg gélule			1 422 561 €	4 540 434 €	7 147 552 €	8 208 624 €	21 319 170 €
	Reminyl solution buvable	613 394 €	711 322 €	675 744 €	607 977 €	524 863 €	419 392 €	3 552 693 €
Rivastigmine	Exelon 1,5 mg gélule (boite de 28)	823 135 €	944 671 €	1 013 416 €	1 068 731 €	825 315 €	482 397 €	5 157 665 €
	Exelon 1,5 mg gélule (boite de 56)	3 260 618 €	4 005 579 €	4 687 548 €	5 099 768 €	4 244 223 €	2 620 098 €	23 917 834 €
	Exelon 3 mg gélule (boite de 28)	1 054 251 €	1 301 033 €	1 233 462 €	1 209 205 €	986 008 €	592 811 €	6 376 769 €
	Exelon 3 mg gélule (boite de 56)	5 034 015 €	6 175 852 €	7 188 583 €	8 111 442 €	7 309 798 €	4 710 625 €	38 530 315 €
	Exelon 4,5 mg gélule (boite de 28)	660 785 €	743 211 €	717 801 €	764 065 €	672 825 €	491 763 €	4 050 450 €
	Exelon 4,5 mg gélule (boite de 56)	3 362 387 €	4 043 334 €	4 693 757 €	5 159 223 €	4 899 884 €	3 635 001 €	25 793 587 €
	Exelon 6 mg gélule (boite de 28)	385 039 €	434 011 €	413 177 €	412 559 €	353 136 €	260 091 €	2 258 012 €
	Exelon 6 mg gélule (boite de 56)	3 954 594 €	4 480 707 €	4 814 162 €	5 026 103 €	4 666 949 €	3 426 239 €	26 368 754 €
	Exelon solution buvable		141 926 €	429 734 €	586 482 €	532 115 €	322 975 €	2 013 232 €
	Exelon disp. transdermique 4,6 mg/j					3 179 835 €	7 975 661 €	11 155 495 €
	Exelon disp. transdermique 9,5 mg/j					2 867 731 €	12 181 389 €	15 049 120 €
	Mémantine	Ebixa 10 mg cp (boite de 56)	21 640 072 €	31 789 520 €	38 299 699 €	46 303 262 €	53 167 831 €	50 113 901 €
Ebixa 20 mg cp (boite de 28)							5 849 266 €	5 849 266 €
Ebixa solution buvable		560 214 €	882 075 €	1 138 076 €	1 430 759 €	1 721 471 €	1 995 821 €	7 728 415 €
TOTAL (en euros)		126 936 940 €	152 996 399 €	169 404 015 €	182 262 213 €	190 657 451 €	187 418 561 €	1 009 675 579 €

⁴⁹ Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Tableau constitué pour la thèse, à partir de la base de données Medic'AM 2004-2009. <http://www.ameli.fr/>

ANNEXE 3

Coût des anti-Alzheimer pour l'Assurance Maladie tous régimes confondus (SNIIR-AM)⁵⁰

Molécules en DCI	2006	2007	2008	2009
Ebixa 10mg Cpr 56	56 658 578 €	69 355 829 €	77 547 268 €	70 937 174 €
Aricept 10mg Cpr 28	87 125 624 €	85 383 445 €	77 780 472 €	63 922 666 €
Reminyl Lp 16mg Gelule 28	5 080 957 €	15 561 311 €	21 033 942 €	20 227 395 €
Aricept 5mg Cpr 28	24 974 884 €	23 803 066 €	21 218 984 €	17 096 667 €
Exelon 9,5mg/24h Disp Transderm 30			3 954 989 €	16 312 282 €
Reminyl Lp 24mg Gelule 28	2 104 731 €	6 916 094 €	10 560 806 €	11 610 894 €
Exelon 4,6mg/24h Disp Transderm 30			4 403 798 €	10 830 894 €
Ebixa 20mg Cpr 28				6 937 037 €
Exelon 3mg Gelule 56	10 982 862 €	12 408 726 €	10 806 540 €	6 851 900 €
Reminyl Lp 8mg Gelule 28	1 722 600 €	4 393 306 €	5 616 906 €	5 189 889 €
Exelon 4,5mg Gelule 56	7 182 436 €	7 892 367 €	7 184 478 €	5 150 345 €
Reminyl 8mg Cpr 56	19 492 396 €	13 109 464 €	8 179 477 €	5 125 599 €
Exelon 6mg Gelule 56	7 223 998 €	7 683 928 €	6 950 755 €	4 946 766 €
Exelon 1,5mg Gelule 56	7 021 932 €	7 712 203 €	6 241 218 €	3 759 525 €
Ebixa 10mg/G Sol Buv FI 50g 1/50 G	1 899 670 €	2 370 766 €	2 789 048 €	3 103 947 €
Aricept 10mg Cpr Orodisp 28		971 163 €	2 010 334 €	2 336 824 €
Reminyl 12mg Cpr 56	8 446 237 €	5 543 755 €	3 295 470 €	1 987 541 €
Reminyl 4mg Cpr 56	5 706 942 €	4 005 282 €	2 656 218 €	1 721 189 €
Exelon 3mg Gelule 28	1 923 687 €	1 932 720 €	1 540 638 €	918 677 €
Aricept 5mg Cpr Orodisp 28		378 307 €	645 181 €	761 955 €
Exelon 1,5mg Gelule 28	1 557 566 €	1 647 140 €	1 235 823 €	716 092 €
Exelon 4,5mg Gelule 28	1 092 368 €	1 185 689 €	1 045 431 €	715 494 €
Reminyl 4mg/MI Sol Buv 1/100 MI	1 225 748 €	1 085 633 €	917 354 €	705 464 €
Exelon 2mg/MI Sol Buv FI 50ml 1/50 MI	662 710 €	923 276 €	827 857 €	514 243 €
Exelon 6mg Gelule 28	659 138 €	680 917 €	577 105 €	409 660 €
Reminyl 4mg Cpr 14	4 044 €	1 827 €	1 077 €	147 €
Cognex 40mg Gelule 112	33 €			44 €
TOTAL par année (en euros)	252 749 141 €	274 946 214 €	279 021 170 €	262 790 307 €
TOTAL 2006-2009 (en euros)	1 069 506 832 €			

⁵⁰ Système National Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Coût des anti-Alzheimer tous régimes confondus entre 2004 et 2009. Source anonyme.

ANNEXE 4

Coût des glitazones pour la CNAMTS⁵¹

Glitazones	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total (euros)
Avandamet 1 Mg/500 Mg (Rosiglitazone, Metformine)						352 €	63 €	0 €	415
Avandamet 1mg/500mg Cpr 112			155 204 €	2 496 170 €	1 954 044 €	1 800 082 €	1 375 089 €	779 913 €	8 560 502
Avandamet 2 Mg/1 000 Mg						869 €	290 €	229 €	1 388
Avandamet 2 Mg/500 Mg						294 €	383 €	0 €	676
Avandamet 2 Mg/500 Mg						539 €	88 €	0 €	627
Avandamet 2mg/1000mg Cpr 168					1 265 €	238 161 €	658 514 €	633 089 €	1 531 029
Avandamet 2mg/1000mg Cpr 56				1 148 783 €	5 846 897 €	9 587 512 €	9 040 162 €	5 032 304 €	30 655 658
Avandamet 2mg/500mg Cpr 112			97 753 €	3 204 899 €	3 791 651 €	3 785 168 €	2 961 731 €	1 757 692 €	15 598 894
Avandamet 4 Mg/1 000 Mg						714 €	225 €	518 €	1 456
Avandamet 4mg/1000mg Cpr 168					2 172 €	673 805 €	1 517 115 €	1 444 956 €	3 638 048
Avandamet 4mg/1000mg Cpr 56				1 442 438 €	8 627 013 €	15 254 526 €	16 044 911 €	9 891 896 €	51 260 785
Competact 15 Mg/850 Mg (Pioglitazone, Metformine)						1 279 €	3 650 €	6 049 €	10 978
Competact 15mg/850mg Cpr 60						2 402 491 €	11 321 043 €	12 216 616 €	25 940 150
Avandia 2mg Cpr 168 (rosiglitazone)					126 €	22 787 €	66 588 €	56 492 €	145 994
Avandia 2mg Cpr 56	173 801	10 071	409 197 €	1 001 661 €	1 570 870 €	1 937 223 €	1 648 243 €	923 690 €	76 74 754
Avandia 4 Mg (Rosiglitazone) cp 90						82 €	81 €	0 €	162
Avandia 4mg Cpr 28	1 792 691	116 977	4 143 595 €	5 814 388 €	6 865 647 €	7 517 897 €	6 078 998 €	3 237 450 €	35 567 643
Avandia 4mg Cpr 84					1 319 €	153 910 €	475 208 €	473 724 €	1 104 162
Avandia 8 Mg (Rosiglitazone) cp 90						121 €	728 €	54 €	904
Avandia 8mg Cpr 28	522 378	19 332	2 001 099 €	3 240 387 €	3 974 924 €	4 318 158 €	3 536 453 €	1 919 972 €	19 532704
Avandia 8mg Cpr 84					3 373 €	140 043 €	321 273 €	315 631 €	780 319
Actos 15mg Cpr 28 (pioglitazone)	413 504	85 504	1 425 596 €	4 402 142 €	7 225 901 €	9 965 238 €	11 263 251 €	8 435 473 €	43 216 609
Actos 30mg Cpr 28	2 429 761	469 597	5 904 126 €	14 462 030 €	21 980 773 €	27 823 417 €	29 231 683 €	21 888 509 €	124 189 896
TOTAL (en euros)	5 332135	701 481	14 136 570	37 212 898	61 845 975	85 624 669	95 545 769	69 014 257	369 413 755 €

Les montants remboursés par la CNAMTS correspondent à environ 72% de l'ensemble des remboursements par l'Assurance Maladie tous régimes confondus. **Le montant des glitazones, remboursé par l'Assurance maladie tous régimes confondus, est donc estimé à un demi-milliard d'euros, pour la période 2002-2009.**

⁵¹ Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Tableau constitué pour la thèse, à partir des bases de données Medic'AM 2002-2009. <http://www.ar>

ANNEXE 5

Coût des Coxibs pour la CNAMTS⁵²

Coxibs	Année 2001	Année 2002	Année 2003	Année 2004	Année 2005	Année 2006	Année 2007	Année 2008	Année 2009
Celebrex 100mg Gelule 30	1 772 966 €	2 116 195 €	3 037 821 €	741 704 €	920 341 €	1 011 238 €	1 205 425 €	1 210 830 €	1 245 854 €
Celebrex 100mg Gelule 30				1 912 275 €	11 614 €	104 €			
Celebrex 200mg Gelule 30	123 378 599 €	78 181 129 €	71 720 726 €	29 753 739 €	23 269 819 €	22 180 427 €	24 628 189 €	22 371 235 €	21 718 271 €
Celebrex 200mg Gelule 30				40 583 698 €	44 124 €	1 572 €			
Vioxx 12,5 mg/5 ml Flacon 150 ML	135 €	277 €	278 €	244 €					
Vioxx 12,5mg Cpr 28	4 982 123 €	11 529 861 €	10 845 665 €	7 510 195 €	3 445 €	299 €	21 €		
Vioxx 25 mg/5 ml Flacon 150 ML	359 €	569 €	244 €	182 €					
Vioxx 25mg Cpr 28	24 018 783 €	70 188 946 €	75 970 724 €	55 411 451 €	25 623 €	1 962 €			
TOTAL par année (en euros)	154 152 965 €	162 016 976 €	161 575 458 €	135 913 489 €	24 274 967 €	23 195 602 €	25 833 636 €	23 582 065 €	22 964 125 €
TOTAL 2001-2009 (en euros)	733 509 283 €								

Les montants remboursés par la CNAMTS correspondent à environ 72% de l'ensemble des remboursements par l'Assurance Maladie tous régimes confondus. **Le montant des coxibs**, remboursé par l'Assurance Maladie **tous régimes confondus**, peut donc être estimé à **un milliard d'euros, pour la période 2001-2009**.

⁵² Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Tableau constitué pour la thèse, à partir des bases de données Medic'AM 2001-2009. <http://www.ameli.fr/>

ANNEXE 6

Classement 2011 des premiers groupes pharmaceutiques dans la position mondiale des entreprises⁵³

Rank ▲	Company	Country	Sales	Profits	Assets	Market Value
36	 Pfizer	United States	\$67.8 B	\$8.3 B	\$195 B	\$155.7 B
62	 Novartis	Switzerland	\$50.6 B	\$9.8 B	\$123.3 B	\$125.2 B
81	 Sanofi-aventis	France	\$40.7 B	\$7.3 B	\$110.3 B	\$89.2 B
89	 Roche Holding	Switzerland	\$50.8 B	\$9.3 B	\$62.9 B	\$120.9 B
127	 Abbott Laboratories	United States	\$35.2 B	\$4.6 B	\$59.5 B	\$75 B
129	 AstraZeneca	United Kingdom	\$33.6 B	\$8.1 B	\$54.8 B	\$65.6 B
134	 GlaxoSmithKline	United Kingdom	\$44.3 B	\$2.5 B	\$62.1 B	\$99.2 B
170	 Merck & Co	United States	\$46 B	\$861 M	\$105.8 B	\$100.9 B
207	 Eli Lilly & Co	United States	\$23.1 B	\$5.1 B	\$31 B	\$40.4 B
213	 Teva Pharmaceutical Inds	Israel	\$17.1 B	\$3.5 B	\$37.9 B	\$46.8 B

La colonne « Sales » correspond aux ventes chiffrées en milliards de dollars US.

L'entreprise française Sanofi-Aventis est le premier groupe pharmaceutique en France et en Europe, et le 3^{ème} groupe mondial. Christian Lajoux est le président de Sanofi-Aventis en France et le président du Leem, le lobby pharmaceutique français. Il est également administrateur de l'Inserm et de l'Afssaps...

⁵³ Classement 2011 des 10 premiers groupes pharmaceutiques dans la position mondiale des entreprises cotées selon leurs ventes, résultats nets, capitalisation sur les marchés, liquidités et investissements à court, moyen et long termes <http://www.pharmactua.com/2011/>

ANNEXE 7

La panne de l'innovation thérapeutique⁵⁴

Cotations des nouvelles spécialités et des nouvelles indications dans <i>Prescrire</i> depuis 10 ans (a)										
Cotation Prescrire	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Bravo	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Intéressant	2	4	4	0	1	1	2	0	0	1 (c)
Apporte quelque chose	11	9	5	6	4	8	14	6	0	3 (d)
Éventuellement utile	17	18	23	12	20	31	27	25	14	22
N'apporte rien de nouveau	53	35	34	41	38	69	79	57	62	49
Pas d'accord	9	6 (b)	7 (b)	7	19	17	15	23	19	19 (e)
La Rédaction ne peut se prononcer	7	0	6	4	2	8	3	9	6	3 (f)
Total	82	72	79	70	84	135	141	120	104	97

Ce tableau comprend :

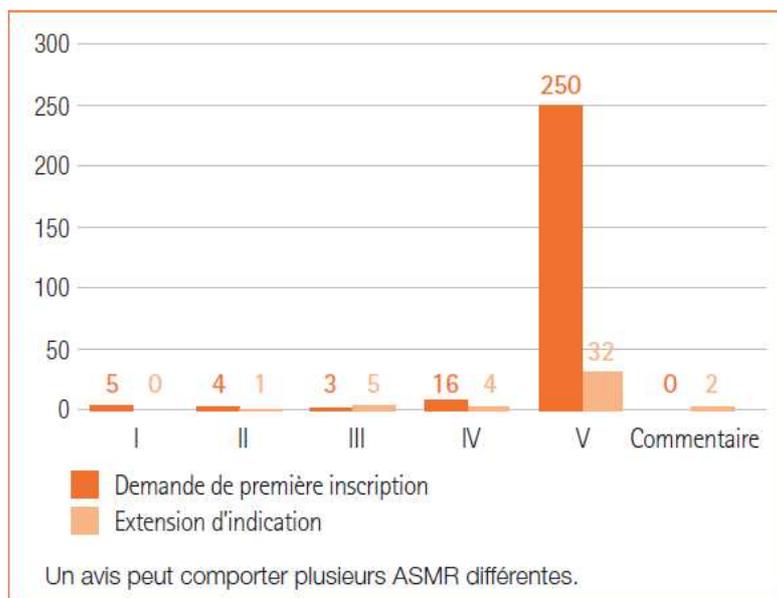
- les nouvelles spécialités (hormis les copies).
- les nouvelles indications présentées à la fois aux médecins et aux pharmaciens par les firmes pharmaceutiques en ville ou à l'hôpital,
- depuis 2005, les compléments de gamme (nouveaux dosages, nouvelles formes et présentations de médicaments déjà commercialisés).

En 2010, la moitié des molécules n'ont aucun intérêt thérapeutique en comparaison des molécules déjà existantes (49/97). Et une molécule sur cinq est autorisée en dépit d'une balance bénéfices-risques défavorables (19/97)

⁵⁴ L'année 2010 du médicament : évaluation insuffisante, patients trop exposés. *Prescrire* 2011 ; 31 (328) :134-141.

ANNEXE 7 BIS

La panne de l'innovation thérapeutique



Répartition des ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) attribuées en 2009 par la Commission de Transparence de la HAS⁵⁵

L'ASMR est, en France, un système de cotation qui permet d'évaluer l'intérêt du médicament par rapport à la thérapeutique déjà sur le marché. Le niveau d'ASMR mesure le progrès thérapeutique ou la valeur ajoutée. Cinq niveaux sont possibles qui vont de :

- L'ASMR I : progrès thérapeutique majeur,
- à l'ASMR V : absence d'amélioration.

Ce graphique confirme que la très grande majorité des molécules, autorisées à la commercialisation ou bénéficiant d'une extension d'indication par l'Afssaps, n'ont strictement aucun intérêt par rapport aux prises en charge thérapeutiques existantes.

⁵⁵ HAS. Rapport d'activité 2009. <http://www.has-sante.fr/>

ANNEXE 8

Services proposés par les cabinets de lobbying^{56,57}

- **Veilles générales et veilles approfondies** : suivi des nominations dans la haute administration et les sphères de décisions publiques et privées (économie, santé, social, environnement, etc.), cartographie d'influence, identification des opportunités à venir (renouvellement de conseils d'administration ou des contrats de dirigeants, élections, etc.)
- **Négociation avec les ministères concernés et/ou l'Élysée**, baisses de taxes ou modifications fiscales, poursuites ou interruptions de programmes de soutien ou de plans gouvernementaux.
- **Formulation de propositions défendant les intérêts du client** et reprise dans les projets de campagne des candidats politiques aux élections.
- **Montage de textes législatifs, rédaction d'amendements, constitution de groupes de travail parlementaires.**
- **Aide à la recherche de marchés et d'investissements publics.**
- **Identification et mises à contribution de leaders d'opinion** à former et à soutenir pour « capturer de la légitimité » : chercheurs, journalistes, personnel des ministères, hauts fonctionnaires, élus ; analyse de leurs interventions et publications passées.
- **Enquête environnementale sur les acteurs gênants et/ou approchables** : analyses de leurs ressources, activités professionnelles, leurs fréquentations, loisirs, vie intellectuelle, religieuse (moyens : filature, écoutes, témoignages, etc.)
- **Réalisation d'études et d'argumentaires.**
- **Actions auprès des chercheurs** : partenariats entre recherche publique et recherche privée, montages de « comités scientifiques » et autres.
- **Actions auprès des médias.**
- **Etudes d'opportunité d'actions judiciaires ou d'actions sociétales.**
- **Montage de clubs d'influence, création d'associations, etc.**

⁵⁶ Lenglet R. Lobbying et santé. Ou comment certains industriels font pression contre l'intérêt général. Paris : Editions Pascal, 2009 : 447 pages.

⁵⁷ Cabinet de lobbying Séance Publique. <http://www.seance-publique.com/index.php?page=Veille-parlement>

ANNEXE 9

La Charte du Formindep



Charte du Formindep

Les signataires de la Charte du *Formindep* considèrent que les professionnels de santé reçoivent de la société la mission d'exercer leur activité dans l'unique intérêt de la santé des personnes, comprises dans leurs dimensions individuelle et collective. Pour cela, ils doivent viser à travailler en toute indépendance en se préservant des influences susceptibles de nuire à cette mission, en particulier venant d'intérêts industriels, financiers ou commerciaux.

Sous le contrôle de la société et avec l'aide des autorités concernées, les professionnels de santé ont donc la responsabilité d'agir pour reconnaître et dévoiler la présence de ces intérêts, et refuser leurs influences dans tous les secteurs de leur activité : recherche, formation, soins, prévention et information.

En tant que signataire de la présente Charte, j'appelle à faire cesser ces influences dans le domaine de la santé. Je soutiens les citoyens poursuivant cet objectif, tels ceux rassemblés au sein du *Formindep* pour agir dans les secteurs de la formation et de l'information en matière de santé.

..... est signataire de la Charte du *Formindep*
le

<http://www.formindep.org>

ANNEXE 10

Analyse des liens intérêts par la HAS⁵⁸

Grille d'analyse des intérêts déclarés

2.1. Le déclarant est (ou a été) dirigeant, associé, ou participe (ou a participé) à une instance dirigeante d'une structure entrant dans le champ de compétences de la HAS

❖ Intérêt majeur

Actuellement ou au cours des 3 années précédentes

Quand l'entreprise ou l'organisme concerné(e) :

- fabrique ou commercialise un produit en cours d'évaluation ou un produit concurrent ;
- a une activité en lien avec le sujet traité.

2.2. Le déclarant intervient (ou est intervenu) de manière durable ou ponctuelle auprès d'une structure entrant dans le champ de compétences de la HAS

❖ Intérêt majeur

Actuellement ou au cours des 3 années précédentes

- Activité régulière de consultant faisant l'objet ou non d'une rémunération
- Rapport d'expertise sur un produit en cours d'évaluation ou sur un produit concurrent
- Rédaction d'articles à la demande d'une entreprise sur un produit en cours d'évaluation ou un produit concurrent, quel que soit le niveau de signature.

Des exceptions peuvent être acceptées au cas par cas, par ex. des articles sur des principes actifs dont le brevet est tombé dans le domaine public, et qui sont considérés comme des traitements de référence de la pathologie, ou des articles sur des dispositifs médicaux appartenant à des lignes génériques.

❖ Intérêt majeur OU Autre intérêt : selon les cas

Actuellement ou au cours des 3 années précédentes

- Activité ponctuelle de consultant (consultation individuelle ou membre d'un comité scientifique, d'un groupe d'experts), faisant ou non l'objet d'une rémunération, quel que soit le nombre de réunions, pour l'entreprise :
 - qui fabrique ou commercialise un produit en cours d'évaluation ou un produit concurrent ;
 - dont l'activité a un lien avec les sujets traités.

L'importance du lien s'apprécie notamment en fonction des critères suivants : la fréquence des consultations dans l'année, l'ancienneté du lien, l'existence d'une rémunération

- Actions de formation financées par des entreprises ou organismes à caractère commercial

❖ Autre intérêt

Actuellement ou au cours des 3 années précédentes

- Activité ponctuelle de consultant pour l'entreprise (consultation ne portant ni sur un produit concerné, ni sur un produit concurrent, ni sur les sujets traités).
- Rapport d'expertise pour le compte d'une entreprise dont l'activité a un lien avec le sujet traité.

2.3. Le déclarant participe (ou a participé) à des travaux scientifiques

❖ Intérêt majeur

Actuellement ou au cours des 3 années précédentes

Investigateur (ou expérimentateur) principal (d'une étude monocentrique) ou investigateur coordinateur (d'une étude multicentrique) dans le cadre d'une étude pivot (ou autre étude essentielle, étude de référence) pour un produit en cours d'évaluation ou pour un produit concurrent.

❖ Autre intérêt

Actuellement ou au cours des 3 années précédentes

- Co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude pour un produit en cours d'évaluation ou pour un produit concurrent.
- Investigateur ou expérimentateur principal d'une étude monocentrique ou investigateur coordinateur d'une étude multicentrique dans le cadre d'une étude à financement public majoritaire (PHRC, STIC).
- Investigateur ou expérimentateur principal d'une étude monocentrique ou investigateur coordinateur d'une étude multicentrique dans le cadre d'une étude pivot (ou autre étude essentielle, étude de référence) concernant un produit en lien avec le sujet traité.

2.4. Le déclarant est intervenu (ou a assisté) à des congrès, conférences, colloques, réunions publiques diverses

❖ Intérêt majeur

Au cours des 3 années précédentes

Participation en qualité d'intervenant, dans un cadre promotionnel, avec frais pris en charge par l'entreprise dont un produit ou la classe de produits est en cours d'évaluation ou dont l'activité a un lien avec le sujet traité.

❖ Autre intérêt

Au cours de l'année précédente

Tous les autres types de participation, sauf circonstances particulières.

⁵⁸ Haute Autorité de Santé. Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts. Actualisation 2010. HAS, le 03 mars 2010 : 56 pages. Site internet <http://www.has-sante.fr>

ANNEXE 11

Audience de la presse médicale auprès des médecins généralistes

Audience de la presse médicale sponsorisée (2006)⁵⁹

Revue	Audience 2006 (IPSOS)		CESSIM 2006
	Lecture au numéro moyen ¹⁴¹	Lecture régulière ¹⁴²	Audience moyenne au numéro ¹⁴³
Quotidien			
Quotidien du médecin	56,6%	41,6%	56,9%
Hebdomadaires			
Le généraliste	33%	18,9%	48,9%
Panorama du médecin	34,6%	18,7%	50,8%
Impact Médecine	31,6%	19,7%	49,1%
Concours médical	23,3%	12,2%	31,4%
Bi-mensuel			
La revue du praticien médecine générale	30%	18,7%	29,6%

Chaque numéro du *Quotidien du médecin* est lu, en moyenne, par 56.9% des généralistes. Chaque numéro du journal *Le généraliste* est lu, en moyenne par 48.9 % des généralistes Etc.

Répartition professionnelle des abonnés à Prescrire (2010)⁶⁰

PROFESSION	n° 311 septembre 2009		n° 323 septembre 2010	
	nombre	%	nombre	%
Médecins généralistes	14 193	49,5	14 368	49,3
Médecins spécialistes	1 494	5,2	1 480	5,1
Pharmaciens	5 858	20,5	5 909	20,3
Étudiants en médecine	3 678	12,8	3 825	13,1
Étudiants en pharmacie	472	1,7	455	1,6
Firmes pharmaceutiques	205	0,7	190	0,7
Divers (1)	2 762	9,6	2 875	9,9
Total de la diffusion du numéro	28 662	100	29 102	100

Nombre de médecins généralistes en France en 2010: 64 683⁶¹
 Nombre de médecins généralistes qui lisent *Prescrire* en 2010 : 14 368

Proportion de médecins généralistes abonnés à Prescrire en 2010 : 22%

⁵⁹ L'information des médecins généralistes sur le médicament. Rapport de l'IGAS, septembre 2007: 252 pages.

⁶⁰ Les finances de l'Association Mieux Prescrire : bilan de l'exercice 2009-2010. Prescrire 2011 ; 31 (329) : 164-165

⁶¹ Atlas de la démographie médicale en France. Situation au 1^{er} janvier 2010. Conseil National de l'Ordre des Médecins : 167 pages. <http://www.conseil-national.medecin.fr/>

RESUME

RESUME

Introduction : Les Recommandations pour la Pratique Clinique émises par les autorités sanitaires françaises jouissent d'une certaine respectabilité dans le monde scientifique. Mais sont-elles élaborées sous l'influence du lobby pharmaceutique ?

Partie I : Les Recommandations pour la Pratique Clinique, ou guides de pratique clinique, sont une référence pour les soignants, l'Assurance Maladie et l'expertise judiciaire. Quatre guides de pratique clinique ont été soumis à l'examen critique des connaissances médicales. Ils traitent de médicaments controversés (anti-Alzheimer, glitazones, coxibs) et indiqués pour des maladies fréquentes et graves.

Il ressort de notre analyse qu'aucun de ces guides n'est conforme aux données de la science. Les experts en charge des recommandations occultent des études et mettent en avant des arguments peu dignes d'un débat scientifique honnête. In fine, ils privilégient des molécules très coûteuses, avec une balance bénéfices-risques nettement défavorable. L'impartialité de l'expertise pose question.

Partie II : Les scandales médicamenteux ont révélé l'ampleur de l'emprise des industriels du médicament sur le monde de la santé. Un des piliers stratégiques du lobbying est de tisser des liens avec des experts leaders d'opinion, véritables cibles et outils promotionnels des firmes. Les autorités sanitaires ont donc l'obligation de se prémunir des situations de conflits d'intérêts des experts qui y travaillent.

L'examen des déclarations publiques d'intérêts des experts en charge des quatre recommandations étudiées révèle que transparence et indépendance sont loin de constituer la règle éthique qui doit prévaloir au sein de tout organisme public en charge de la santé des citoyens.

La littérature internationale nous apprend qu'entretenir des intérêts communs avec les firmes biaise le jugement scientifique. Les quatre recommandations étudiées dans ce travail de thèse ne font pas exception à cette règle.

Conclusion : En France, des recommandations médicales sont clairement sous influence. Les instances dirigeantes de ce pays ont le devoir d'imposer une législation plus dure en matière d'indépendance de l'expertise sanitaire publique.

Mots clés : Recommandations pour la Pratique Clinique, Autorités sanitaires, Lobby pharmaceutique, Expertise, Conflits d'intérêts, Indépendance

SERMENT D'HIPPOCRATE

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



POSTFACE

POSTFACE

En avant-propos, j'expliquais nommer les personnes en charge des Recommandations pour la Pratique Clinique étudiées dans cette thèse, dans le but d'analyser leur déclaration publique d'intérêts.

Ce travail a montré que nombre de déclarations publiques d'intérêts n'existaient pas, ou n'étaient pas en règle avec la loi et le code de déontologie interne de la HAS.

Il a également mis en lumière les conflits d'intérêts parfois majeurs des experts siégeant dans les comités d'organisation et groupes de travail des Recommandations pour la Pratique Clinique. Il a permis de conclure que l'indépendance de la HAS n'était pas respectée.

J'ai soutenu ma thèse le mercredi 06 juillet 2011 à la faculté de Médecine de Poitiers. Le Pr Marc Paccalin (chef de service de gériatrie au CHU de Poitiers), membre de mon jury de thèse, a demandé que les identités des personnes citées dans cette thèse, dans le cadre de l'étude de leur déclaration d'intérêts, soient retirées dans la version électronique et les versions papiers de la thèse qui sont collectées par la bibliothèque de la faculté de médecine de Poitiers.

Le jury a confirmé cette demande, et c'est sous cette condition que je suis autorisé à obtenir le titre de Docteur en médecine.