

Contrastes

“Ceux qui ont la prétention de tout savoir
n’ont pas souvent le talent de tout comprendre.”
Augusta Amiel-Lapeyre. In : Pensées sauvages (1923).

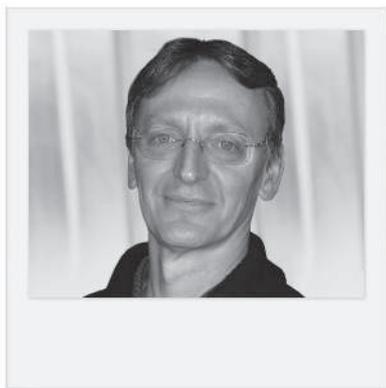
En octobre et novembre 2012, sont parus chez le même éditeur (Cherche Midi) deux ouvrages dont l’objet principal est le médicament. Le premier s’intitule *Guide des 4000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux* et a pour auteurs Philippe Even et Bernard Debré, le deuxième a pour titre *Médicament : l’état d’urgence*, il a été écrit par Christian Lajoux.

Un même sujet donc, mais quels contrastes entre ces deux ouvrages !

[D’abord un contraste de poids et de style

Le premier ouvrage dont on a vite dit, au terme d’une campagne médiatique importante, qu’il avait été vendu à plus de 200 000 exemplaires, se veut “*le seul guide qui répertorie et classe les médicaments utiles et dangereux*”. Avec un sous-titre de cette envergure, ce livre a-t-il été écrit par un collègue d’experts reconnus, ayant échangé questions, doutes, interrogations, avis, expertises, analyses... ? Non, il a été écrit par deux médecins. L’un est urologue, Député de Paris, Conseiller de Paris, membre du Comité consultatif national d’éthique (CCNE), membre de l’Académie des sciences d’outre-mer, Président de la Fondation santé des étudiants de France, administrateur de l’Institut Necker... et l’autre est pneumologue, retraité, Président de l’Institut Necker, spécialiste de la connaissance des biais dans les essais thérapeutiques (comme celui de l’“essai” ayant évalué la ciclosporine dans le traitement du SIDA, par exemple... voir *Sciences et Vie* de janvier 1986 et www.jp-m.eu/dossiers/dufoix.php, essai dont il n’est toutefois pas fait mention dans l’ouvrage).

L’ouvrage, excusez du peu, comprend 906 pages et passe en revue toute la thérapeutique. D’après ses auteurs, il a été écrit en 8 mois, et quel travail ! Ainsi, en ne considérant que quelques chapitres sur les maladies cardiovasculaires, page 346 : “*Pour faire le point, nous avons repris 40 études portant sur 200 000 hypertendus de plus de 50 ans, 28 000 non traités et 172 000 traités...*” ; page 380 : “*Nous avons revu toutes les grandes études publiées depuis 1970, celles qui comparent la valeur du HDL chez les sujets normaux et chez ceux qui développent une coronarite...*”. Et il n’y a pas que l’effet des thérapeutiques qui a été évalué et les grandes études qui ont été analysées, il y a aussi toute la physiopathologie des maladies, le fonctionnement de la recherche, de l’industrie, des agences de régulation et de plusieurs de leurs acteurs, la description par le menu des tricheries potentielles, les prix des médicaments, leurs taux de remboursement... ; un travail titanesque ! Mais il est vrai que ce livre reprend plusieurs des éléments de publications précédentes des mêmes auteurs, dont le rapport sur le Médiateur de 2011 et des livres parus aussi au Cherche Midi, *La Recherche biomédicale en danger* et surtout le livre *Savoirs et pouvoir. Pour une nouvelle politique de la recherche et du médicament*, paru en 2004.



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.



BILLET DU MOIS

Comme il est écrit par deux experts ayant eu le temps d'étudier et donc de tout comprendre du médicament et des maladies, il peut, à dessein, critiquer tous les médecins qui sont d'un avis différent de celui exposé. Il comprend de ce fait de très nombreuses attaques ad hominem, sans aucune nuance. Un seul exemple, page 95 : *"LEMA court-circuite les agences nationales, y compris la nôtre, qui, il est vrai, s'est jusqu'ici laissée faire avec complaisance, ne serait-ce qu'en y détachant ses éléments les plus suspects, tels le Pr P. Lechat, directeur de l'évaluation médicale de notre Afssaps (il sera enfin remis à la disposition de l'université en décembre 2012)..."*.

Le second ouvrage, dont on ne connaît pas le tirage, a été écrit par l'ex-directeur du LEEM (Les entreprises du médicament), qui est aussi président de Sanofi-Aventis France, membre du Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance maladie, président de la Fédération française des industries de santé, administrateur de l'Inserm et de l'Afssaps. Ce livre ne fait que 190 pages ; son style est concis, mesuré, retenu ; il expose des avis différents, des incertitudes, des doutes et pose des questions. Un seul exemple démonstratif, face aux critiques adressées à l'industrie pharmaceutique, page 76, l'auteur indique : *"Introspection et autoanalyse ont souvent occupé des nuits sans sommeil, et j'ai effectivement abouti dans les réflexions à la reconnaissance de critiques légitimes, certaines incontestables, de doutes interprétables, à des confusions... Sans doute suis-je irrécupérable, mais les aspects positifs – et notamment la poursuite du progrès thérapeutique – ont toujours fini par l'emporter face aux réserves que, dans l'intimité de ma conscience, je pouvais être amené à formuler... Et le doute est quelques fois allé très loin, mais finalement il est impossible de faire abstraction d'un constat, qui l'emporte sur tous les autres, sans toutefois nous exonérer de rien : celui du progrès thérapeutique considérable dû à l'industrie du médicament"*.

Ensuite un contraste fondamental d'analyse de fond

Dans le premier ouvrage, le progrès thérapeutique dû à l'industrie thérapeutique n'est pas nié, mais il n'apparaît finalement plus que comme une infime partie qui, pour les auteurs, sert à cautionner un système qui conduit à mettre sur le marché, et donc à la disposition des malades et des praticiens, des médicaments inutiles ou dangereux. Et la raison en est simple : le complexe pharmaco-industriel par sa puissance financière a perverti toutes les règles du jeu, il a triché en ne faisant pas les essais thérapeutiques nécessaires ou en faisant et arrangeant des essais thérapeutiques dans un objectif unique de conquête de marchés, il a acheté commissions, experts, médecins et politiques afin de... faire passer "la pilule" aux malades et prescripteurs...

Il n'y a pas longtemps une émission télévisée portant sur l'Inquisition plaçait dans la bouche des personnages les répliques suivantes : l'accusé dit *"Mais Monseigneur, ce que dit cette personne est faux."* Et Monseigneur de répondre *"Non, ce ne peut être faux parce cette personne est croyante alors que vous ne l'êtes pas."* Ainsi, on comprend l'avantage imparable de la démarche proposée dans un ouvrage censé établir la vérité et professer ce qu'est un bon médicament et ce qu'il n'est pas : toute critique de cette démonstration ne peut être recevable car il suffit de chercher les conflits d'intérêts des contradicteurs pour les trouver, rendant compte de leur absence de droit à la parole. Ainsi, page 97, concernant ces experts *"...qui, la main sur le cœur, jurent de leur indépendance de façon si convaincante qu'on pourrait penser qu'ils y croient eux-mêmes, si on ne découvrait après coup, les factures de dizaines et parfois de centaines de milliers de dollars ou d'euros que l'industrie leur a réglées"*. D'emblée, tout médecin ayant eu un lien avec l'industrie pharmaceutique ne peut dire la vérité ou plus

exactement exprimer sa vérité, il ne peut prétendre avoir un avis qui ne soit pas perverti...

Le conflit d'intérêts constitue donc un problème de fond de la réflexion thérapeutique qui rendrait insensée toute pensée. Tiens, au fait, puisque l'on parle du problème très complexe des conflits d'intérêts, qu'est-ce que l'Institut Necker (IN) dont les auteurs sont, pour l'un, président et, pour l'autre, administrateur ? Selon son site Internet, *"L'IN a été créé en 1991, comme la branche privée de la Faculté de Médecine Necker pour répondre à divers appels d'offres internationaux pour la direction, la gestion, le contrôle, le recrutement de médecins et d'infirmières et l'enseignement médico-chirurgical de grands hôpitaux étrangers, principalement dans différents pays du Moyen-Orient. Les contrats obtenus ont permis à l'IN d'investir la totalité des sommes recueillies, soit plus de 10 millions d'euros, dans la rénovation et l'équipement des laboratoires de recherche de la Faculté Necker. Depuis 2000, l'IN assure la gestion financière d'institutions telle que la Conférence nationale des doyens des facultés de médecine et surtout la gestion des contrats de recherche privés obtenus à titre personnel, auprès d'institutions ou d'entreprises privées françaises ou étrangères (américaines ou européennes) par les universitaires ou chercheurs Inserm ou CNRS... Plus encore, depuis 2005, l'IN s'est aussi constitué en agence indépendante d'évaluation de la recherche en biologie et médecine (AIERC), visant à identifier, sur des bases scientométriques, les chercheurs et les centres de recherche français les plus "actuellement" performants, de façon à aider les pouvoirs publics et les organismes étrangers à les repérer et les inciter à les soutenir préférentiellement, la place de la recherche française dans le monde, les axes de recherche les plus actifs, les plus récents, les disciplines les plus actives, l'évolution des performances de la France et des autres pays dans les très*

grands journaux depuis 2000 et la valeur scientifique des responsables d'Agences et d'Instituts publics et celle des experts, nommés par le Gouvernement". Il m'a semblé lire les mots "branche privée", "10 millions d'euros" "gestion financière" "contrats obtenus... auprès d'entreprises privées françaises...". Quel lobbying faut-il faire pour obtenir de tels contrats? N'y a-t-il pas risques de conflits d'intérêts? Ou sommes-nous dans une démarche pure et éthérée dont la qualité du livre "Guide" ne peut servir que de faire valoir?

Le second livre, celui de Christian Lajoux, est centré sur l'analyse d'une problématique (page 178) "...faire la synthèse – extrêmement difficile, j'en conviens – entre l'innovation thérapeutique, la sécurité sanitaire, l'attractivité industrielle, l'indépendance stratégique du pays, et la nécessaire régulation des dépenses de santé?".

Car le problème de fond concernant le médicament est qu'il est au centre d'enjeux et de systèmes multiples qui rendent compte de multiples analyses et/ou dérives possibles. Un seul outil d'analyse n'est donc pas possible, surtout s'il est à charge et qu'il est celui qui ferait que l'industrie triche et pervertit dans un unique objectif de profit. A l'aune de cette analyse, comment expliquer les milliards investis et perdus dans le développement et l'évaluation clinique, par exemple, des antiGpIIb/IIIa actifs par voie orale, des deux premiers inhibiteurs de la CETP, de l'association d'acide nicotinique et de laropirant, du rimonabant, des antiarythmiques (dofétilide, azimilide, dronédarone...), du mibefradil, du mélagatran, du floséquinan, du flolan, de la vesnarinone..., une bonne partie de ces traitements ayant été évalués avant que la déclaration préalable de mise en route d'un essai thérapeutique ne soit obligatoire.

Conquêtes de marché potentiels, certes, mais prises de risque. Retour sur inves-

tissement potentiel certes, mais aussi possibilité d'investir dans de nouvelles voies de recherche... Rien n'est aussi simple qu'une vision qui voudrait que l'actionnaire soit le roi du système... et que sa recherche du profit fasse fi des dangers que la population pourrait subir. Rien n'est simple, et il suffit de rappeler que l'actionnaire est aussi un citoyen et un malade potentiel.

Enfin, un contraste entre des certitudes, qui en deviennent risibles, et des doutes et questions permanents

L'ouvrage de "référence" sur les médicaments utiles, inutiles ou dangereux comporte à partir de la page 528 une "étude analytique de 24 classes de médicaments". Les médicaments de ces 24 classes sont répertoriés selon 8 indicateurs dont l'un concerne l'efficacité (classée dans un ordre allant de E1 pour excellence à E5 pour efficacité nulle), un autre concerne l'évaluation du risque et un autre encore regroupe 3 catégories: "1) celle des molécules ou spécialités indispensables, 2) celle des molécules à retirer du marché pour efficacité insuffisante ou risque important et enfin, 3) celle des quasi-copies ou copies inutiles... et à retirer... du marché pour redondance inutile". Sur quoi reposent ces classifications? Les auteurs le disent eux-mêmes, en toute modestie, et dans l'ordre, sur "1) l'expérience des auteurs; 2) la base de donnée de l'institut Necker...; 3) les grands ouvrages de pharmacologie et thérapeutique... 4) la base de données inestimables de la revue Prescrire; 5) le dictionnaire Vidal... 6) les avis presque toujours excellents de la Commission de transparence de la Haute autorité de santé...". Tiens, pendant tout un livre, les agences d'enregistrement sont critiquées, mais, dans ce même livre, in fine, elles servent quand même de référence pour évaluer les médicaments à travers leurs "presque toujours excellents" avis. Gageons que ce

qui fait qu'un avis est jugé "excellent" est le fait qu'il soit conforme avec l'analyse des auteurs... l'expression moins auto-centrée et partielle aurait pu être "les avis parfois concordants avec notre analyse, de la Commission de transparence de la HAS".

Regardons maintenant au chapitre des maladies cardiovasculaires à quoi a abouti ce classement issu d'une analyse d'experts.

Au chapitre "hypertension artérielle", les molécules ou spécialités indispensables sont l'acébutolol, le pindolol, l'amlodipine, le captopril et l'énalapril, l'irbésartan, le furosémide, l'amiloride et l'hydrochlorothiazide. Tous les autres médicaments de l'hypertension artérielle sont classés comme des quasi-copies ou copies inutiles... et à retirer... du marché pour redondance inutile. Bigre, bigre...

Au chapitre des "hypocholestérolémiants et hypolipémiants", seules deux molécules sont indispensables, la simvastatine et le fénofibrate. Tous les autres hypolipémiants sont classés comme quasi-copies ou copies inutiles... et à retirer... du marché pour redondance inutile, et quelques molécules sont jugées comme à retirer du marché pour efficacité insuffisante, les oméga 3, l'acide nicotinique, le citrate de bétaine et le tiadéol (Fonlipol). Toutes les statines, tous les fibrates ainsi que l'ézétimibe et la cholestyramine sont classés comme ayant une efficacité équivalente (classée E3, c'est-à-dire ayant une bonne efficacité).

Au chapitre des antiangineux d'action prolongée, le seul médicament indispensable est le dinitrate d'isosorbide, alors que le nicorandil est classé comme à retirer du marché pour efficacité insuffisante et risque important.

Visiblement, il existe plusieurs visions possibles des résultats de l'Evidence

BILLET DU MOIS

Based Medicine et de la pharmacologie. Ainsi rappelons que :

>>> Le furosémide n'a pas d'effet antihypertenseur soutenu dans l'hypertension artérielle, et à ce titre n'est pas indiqué dans cette maladie en France : pourquoi le classer parmi les antihypertenseurs indispensables ? Un oubli de lecture d'un chapitre de pharmacologie.

>>> Les bêtabloquants les plus évalués dans l'hypertension artérielle sont l'aténolol, le propranolol et le métoprolol. L'acébutolol n'a pas été évalué dans un essai thérapeutique contrôlé pertinent dans l'hypertension artérielle, le pindolol n'était qu'un des 3 bêtabloquants utilisables dans les deux études seulement, les essais STOP-hypertension. Ne pas rendre indispensables les médicaments évalués et en retenir un non évalué est-il un autre oubli dans la lecture des essais thérapeutiques conduits dans l'hypertension artérielle ?

>>> Dans l'hypertension artérielle, l'irbésartan n'a pas été évalué à long terme contre placebo ou contre un traitement de référence dans un essai ayant comme critère primaire d'évaluation les événements cardiovasculaires majeurs. En revanche, cela a été le cas du losartan (qui a été supérieur à l'aténolol pour réduire le risque d'AVC dans l'étude LIFE) et du valsartan (dans l'étude VALUE). Retenir celui qui n'a pas été évalué comme indispensable et non ceux qui ont été évalués est-il encore un oubli dans la lecture des essais thérapeutiques contrôlés ou est-il un choix subjectif ?

>>> Au terme d'un essai clinique important (10 000 patients suivis 5 ans), conduit en double aveugle contre placebo, l'effet du fénofibrate sur le risque d'événements cardiovasculaires majeurs n'a pas été différent de celui du placebo dans la prise en charge des dyslipidémies (cf. étude FIELD) et il est classé comme molécule indispensable.

Cependant, deux études ont montré un résultat clinique favorable du gemfibrozil (les études HHS et VA HIT), alors que cette molécule est classée par les auteurs comme quasi-copie ou copie inutile... et à retirer... du marché pour redondance inutile. Encore un oubli dans la lecture des essais thérapeutiques contrôlés pertinents ou encore un choix subjectif ?

>>> L'efficacité des hypolipémiants (statines, fibrates, ézétimibe et cholestyramine) est jugée équivalente puisque toutes les molécules de ces groupes sont classées E3, c'est-à-dire ayant une bonne efficacité. Mais en fait, l'effet des diverses molécules de ces groupes varie d'une quasi-absence d'effet sur le LDL à une diminution de plus de 60 % selon la molécule et la dose. Encore un oubli dans la lecture des livres de référence en pharmacologie ou encore un choix subjectif ?

>>> Si on avait retiré du marché toutes les statines, à l'exception de la simvastatine, qui aurait financé les études WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCaps/TexCaps, LIPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, CARDS, JUPITER, MIRACL, PROVE IT, TNT, IDEAL, 4D, AURORA, ASPEN, MEGA, CORONA, SPARCL... ayant permis aux auteurs de l'ouvrage de prétendre que le bénéfice des statines est somme toute "modeste" ? Mais c'est vrai que ces études pouvaient être inutiles puisqu'il est écrit que le cholestérol n'est qu'un marqueur du risque, un témoin passif. Que le risque d'événement cardiaque apparaît pour des valeurs de cholestérolémie élevée et qu'on pouvait donc connaître avant de les avoir faites les résultats de ces études, et que de toute façon une seule compte, l'étude HPS... Comment expliquer le paradoxe entre l'absence de corrélation entre la valeur de la cholestérolémie et le risque d'AVC, démontrant à l'avance que ce risque ne pouvait être diminué par un traitement agissant sur la cholestérolémie, et le fait que les études conduites avec les statines ont montré qu'elles réduisent le risque d'AVC ?

>>> Le dinitrate d'isosorbide n'a jamais été évalué dans un essai thérapeutique prolongé dans l'angor stable, alors que le nicorandil l'a été, et qu'un bénéfice a été constaté avec cette molécule, sur le critère primaire de l'étude IONA... Mais là encore, la molécule indispensable est le dinitrate d'isosorbide et le nicorandil est à retirer du marché...

Hélas, quand on arrive à de telles conclusions, il est permis de douter de la pertinence des analyses qui les précèdent...

Dans l'autre ouvrage, l'auteur expose une réalité : la recherche pharmaceutique reposant sur le modèle de la chimie et du blockbuster est en panne. Pour un euro investi, ne reviendrait que 0,70 euro. Si l'on veut continuer à innover, il faut donc changer de modèles de recherche et de développement. Sont ainsi évoquées les voies de la médecine personnalisée (celle qui sera guidée par des biomarqueurs d'efficacité) et celles des biotechnologies, deux voies parsemées d'inconnues, la première de ces inconnues étant celle des possibilités d'investissements dans ces voies.

Et l'auteur dans son chapitre conclusif de poser la question : sommes-nous conscients des contraintes qui pèsent sur des entreprises de haute technologie engagées dans des défis scientifiques et industriels de dimension internationale ?

En synthèse

Bien sûr, plusieurs des attaques portées sur des dérives du système de santé par Philippe Even et Bernard Debré sont fondées. Une littérature abondante et de nombreux exemples, dont tous les médecins ont été témoins, sont là pour l'attester. Faut-il pour autant réduire toute la problématique des industries de santé à un lobbying efficace de l'industrie pharmaceutique et des médecins qui sont décrits page 361

comme les cardiologues, c'est-à-dire "Moutonnaire, la grande majorité de nos cardiologues emboîte le pas, ce qui n'est pas sans remplir leurs consultations de ville..."? Christian Lajoux n'élude pas ce problème et intitule un chapitre "Les entreprises entre lobby et responsabilité sociétale", chapitre qui commence par "L'Expansion, dans son numéro de mai 2012, titrait sur *Les lobbies qui tiennent la France* et enquêtait sur les activités de lobbying dans les banques, les télécoms, l'automobile, le médicament, etc.". Le médicament n'est donc pas seul en cause.

Faut-il pour autant faire preuve d'angélisme et ne pas reconnaître certaines dérives de l'industrie pharmaceutique et une possible tentative de correction de son image par le représentant du LEEM?

On ne peut qu'espérer que les deux démarches très contrastées exposées dans ces deux ouvrages permettent d'aboutir à une régulation et à la fixation de règles qui ne soient pas qu'économiques. Ce que dénonce d'ailleurs Christian Lajoux accusant clairement les autorités d'avoir profité des affaires récentes pour taxer plus encore les

industries de santé et faire ainsi passer, parmi les enjeux nombreux et complexes du développement de produits de santé, celui de la régulation des dépenses de santé au premier plan.

On ne peut qu'espérer que ces deux démarches, l'une avec ses excès, l'autre avec ses doutes, permettent encore d'aboutir à de réelles innovations thérapeutiques et à un usage adapté de celles-ci, en bonne entente entre tous les acteurs du système de santé et en bonne compréhension du rapport bénéfice/risque des traitements.

The screenshot shows the homepage of the website 'réalités CARDIOLOGIQUES'. At the top, there is a navigation bar with links for 'Bienvenue', 'Déconnexion', 'Modifiez votre profil', and 'Vos articles favoris'. Below this is a search bar and a main navigation menu. The central content area features a large article titled 'Cours 8 : l'Insuffisance Tricuspidale' with a corresponding image of a heart scan. To the right, there is a 'Billet du mois' section and a list of popular articles. The footer of the page includes the website URL 'www.realites-cardiologiques.com'.