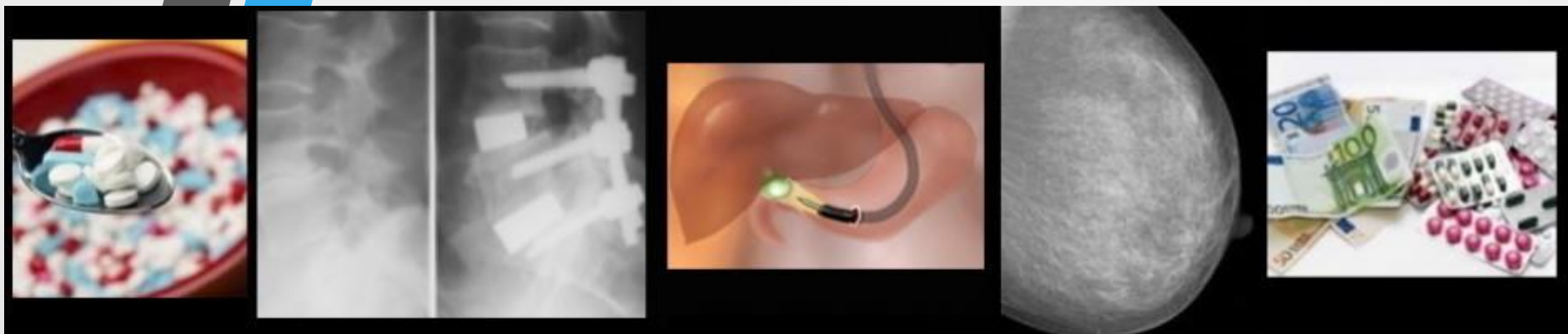




INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET EXTENSION DU DOMAINE DE LA PATHOLOGIE

Colloque Princeps 2019



L'extension du domaine de la pathologie repose essentiellement sur plusieurs techniques :

- Assimilation des facteurs de risque à des maladies .
- Manipulation des normes biologiques et cliniques
- Façonnage des maladies.
- Multiplication de dépistages sans bénéfices démontrés

Ces moyens s'appuient sur plusieurs outils

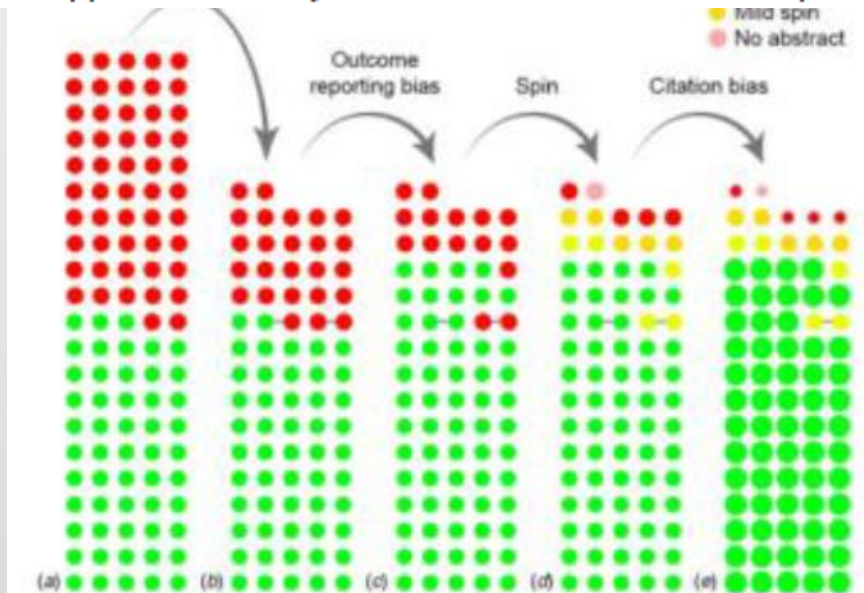
- Les recommandations émises par les sociétés de médecine spécialisée intégralement financées par l'industrie pharmaceutique ainsi que leurs leaders d'opinion.
- Les avantages offerts par l'industrie aux praticiens afin d'orienter leurs prescriptions .
- La sélection d'essais cliniques positifs cités de façon répétée aux dépens d'essais négatifs , soit non publiés soit « oubliés »
- La mise en avant de publications biaisées ou « embellies »
- La croyance du progrès continu de la médecine
- La surestimation par les praticiens des effets bénéfiques de leurs interventions, corrélée à la sous-estimation de leurs effets indésirables.

SPIN et Essais contrôlés randomisés

- Il est intéressant de voir comment les conclusions des essais randomisés sont relatées dans la presse médicale
- Spin : « Manipulation du langage pour tromper les lecteurs sur les résultats »
- C'est une revue systématique du Jama Network du 03/05/2019 qui comprenait 93 rapports d'essais cliniques randomisés en pathologie cardiovasculaire provenant de six revues à fort impact.
- Les résultats non significatifs des critères de jugement primaire étaient jugés positifs dans 57 % des résumés et 67 % du texte principal des articles publiés.

Techniques d'embellissement pour rendre positifs des résultats négatifs

La figure ci-dessous est reprise de l'article "The cumulative effect of reporting and citation biases on the apparent efficacy of treatments: the case of depression", signée par des hollandais, et un



Colonne a : 105 essais cliniques avec les antidépresseurs relevés par la FDA Rouges : Négatifs 52 Verts : Positifs 53

Colonne b : Essais publiés dans les revues scientifiques : 52 positifs, 25 négatifs

Colonne c : 10 négatifs sont devenus positifs

Colonne d : il ne reste plus que 4 articles négatifs; pour les autres qui ont verdi les spin nous expliquent qu'il existe une tendance à l'efficacité

Colonne e : Les essais positifs sont cités 3 fois plus souvent

Association entre avantages perçus par les praticiens et prescriptions

- Une étude rétrospective portant sur l'année 2016 a croisé les prescriptions de 41257 médecins généralistes libéraux issues du Système National de Données de Santé et les données de Transparence Santé.
- Les auteurs retrouvent une association entre nature et coût des prescriptions avec le fait de recevoir ou pas des avantages des laboratoires .
- L'absence d'avantages est associée à des prescriptions moins coûteuses, plus de génériques, moins de vasodilatateurs et des benzodiazépines pour des durées moins longues, moins de sartans par rapport aux IEC.

48 études testant 13011 cliniciens: 20 sur l'imagerie, 20 sur les traitements et 8 sur les dépistages . (1)

Evénements	Proportions d'effets correctement évalués	Proportions d'effets sous-évalués	Proportions d'effets surévalués
Evénements bénéfiques escomptés : 28	11%	9%	32%
Evénements indésirables escomptés: 69	13%	34%	5%

3 exemples de surmédicalisation

- L'invention d'une maladie : exemple de la Ménopause.
- Le changement des normes : exemple de l'HTA.
- La confusion entre facteur de risque largement surestimé et maladie : exemple du cholestérol.

L'invention d'une maladie



La Ménopause

Avant WHI

- En 1942 le Premarin est le premier traitement approuvé pour les troubles du climatère par la FDA
- En 1966 paraît un best-seller écrit par le Dr Robert Wilson « Féminine for ever » qui aura pour conséquence une augmentation importante de prescriptions d'estrogènes chez les femmes ménopausées ;
- On apprendra ultérieurement par son fils que la publication et commercialisation de cet ouvrage a été payée par Wyeth , fabricant du Prémarin et que la Wilson Research Foundation a reçu 1.300.000 dollars pour faire la promotion des œstrogènes

- Au cours des années 70 on assiste à la construction d'une pathologie endocrine que serait la ménopause, nécessitant de fait ,y compris dans se formes asymptomatiques ,un traitement hormonal substitutif
- A partir de 1975, la constatation du triplement de cancers de l'endomètre, s'accompagne d'une chute des ventes d'œstrogène
- Le traitement combiné associant œstrogène + progestatif réduit considérablement ce risque et la promotion du traitement repart de plus belle

- Ce traitement est sensé prévenir les maladies cardiovasculaires, les démences, certains cancers, la chute des dents, le vieillissement de la peau, la dégénérescence maculaire , l'ostéoporose .
- Le laboratoire Wyeth qui commercialise l'association acétate de médroxyprogestérone et estrogènes conjugués équins s'adresse à une entreprise de marketing Design Write pour promouvoir ce produit .

- celle-ci rédige des publications « scientifiques » démontrant les bénéfices du THM . Elle sont signées par un leader d'opinion en échange d'une rémunération conséquente
- Le « Ghostwriting » est une pratique fréquente de la part de l'industrie pharmaceutique
- Ce sont les enquêtes motivées par les 14 000 plaignantes contre Wyeth qui permettront de découvrir cette pratique frauduleuse

- En 2002 un essai contrôlé randomisé auprès de 16000 femmes ne retrouve aucun bénéfice apporté par le THM en dehors de la prévention de l'ostéoporose et de l'action sur les troubles du climatère.
- 2 études antérieures n'avaient trouvé aucun bénéfice cardiovasculaire en prévention secondaire
- Les femmes traitées pendant plus de 5 ans sont à risque plus élevé de cancers du sein
- L'AFEM association de spécialistes de la Ménopause financée par l'industrie adresse une lettre à tous les généralistes et tous les gynécologues pour déconsidérer cette étude.
- La prescription hormonale a considérablement chuté associée dans tous les pays industrialisés à la baisse d'incidence des cancers du sein.

La manipulation des normes



HTA

- Les études épidémiologiques montrent que l'HTA est un facteur de risque cardio-vasculaire
- Le seuil à partir duquel ce risque survient est de 115/75
- OMS 1979 :
Normotendus : < 140/90 Hypertendus : > 160/95
- Entre les 2 valeurs HTA limite
- Jusqu'au début des années 90 le traitement porte sur la PA diastolique : le seuil d'intervention baisse de 115 à 109

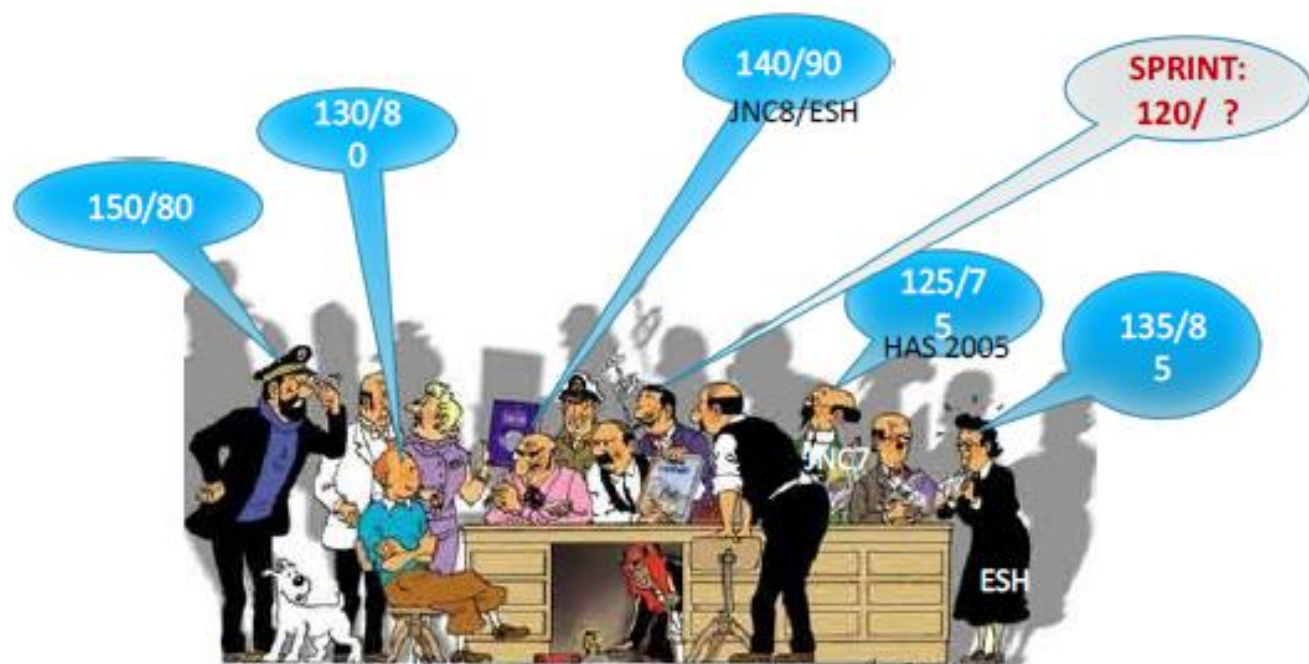
- Il n'y a aucune preuve qu'un traitement anti HTA chez des patients présentant une HTA légère entre 140/90 et 159/99 apporte un bénéfice clinique
- Une métaanalyse de la Cochrane collaboration en 2012 à partir de 4 essais randomisés pendant une durée de 4 à 5 ans ne retrouve aucune baisse de la mortalité cardiovasculaire, ni des AVC, ni des IDM avec cependant une intolérance dans 9 % des cas

- A partir des années 90, les essais prennent en compte la pression Systolique
- **1998** : l'OMS définit l'HTA comme étant supérieure à 140/90
- **2000** : Chez les insuffisants rénaux et les Diabétiques l'HTA est définie au-dessus de 130/80
- **2005** recommandations de l'HAS : Cible < 140/90 sauf pour les diabétiques et les insuffisants rénaux <130/80
- **2012** Plusieurs essais randomisés remettent en cause le seuil de 130/ 80 chez les diabétiques et les insuffisants rénaux qui était auparavant recommandés avec un faible niveau de preuves (On target, Accord, Invest) : Objectif < 140/90
- **2014** L'objectif de TA chez les plus de 60 ans est ramené à un seuil inférieur 150/90 aux EU.

✓ **2017**, les sociétés de cardiologie US (AHA et ACC) définissent l'Hypertension à partir d'un seuil de (130/80-139/89 grade 1). La population adulte américaine hypertendue augmente de 32 à 46%.

- Les hypertendus de grade 1 doivent modifier leur mode de vie ou être traités en cas de facteurs de risque.
- Tous les hypertendus de grade 2 doivent prendre un traitement pharmacologique.
- C'est le triomphe du Dr Knock.
- La Société Européenne de Cardiologie préfère parler de « normal haut » pour le grade 1

Les recommandations = «foire d'empoigne»



KDIGO
2012

Un facteur de risque surestimé
traité comme une maladie



Le Cholestérol

Comment le cholestérol est devenu la cause de la maladie ischémique

- Les études mettant en cause le cholestérol se fondent sur l'expérimentation animale
- L'étude des 7 pays par Ancel Keys montre une relation entre graisses saturées et maladie coronarienne; mais il y a initialement 22 pays et ne sont sélectionnés que ceux qui confirment l'hypothèse

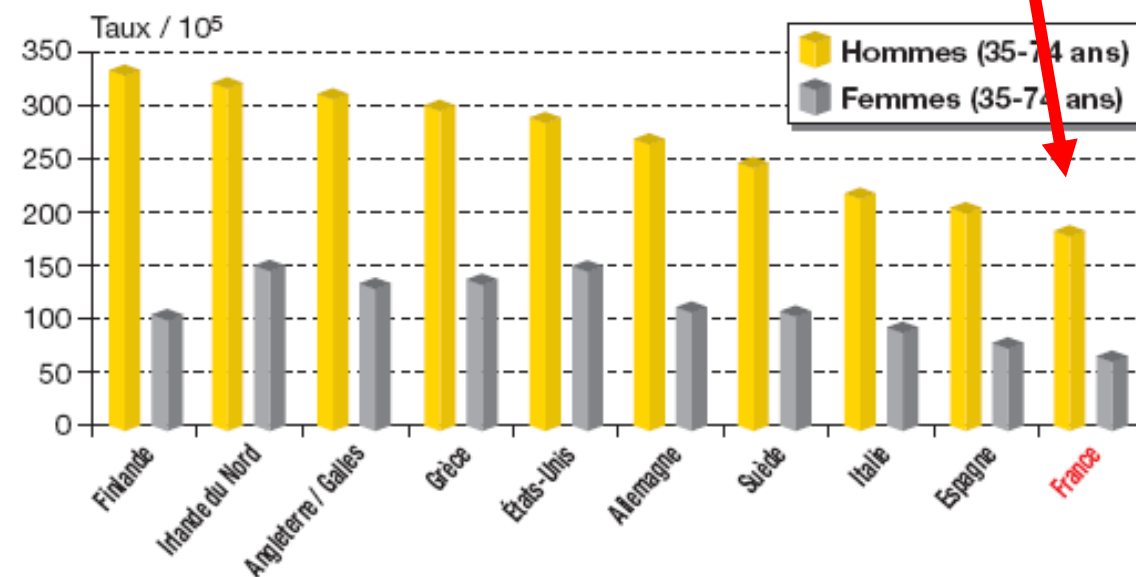
- En 1967 la Sugar Research Foundation finance le projet 226 . 3 scientifiques américains sont payés pour mettre en cause les graisses saturés comme facteur de risque ischémique et minimiser le rôle du sucre.
- La SRF se réservait le droit de modifier le texte avant sa publication.
- Le texte est publié dans le Nejm avec comme conclusion que la seule intervention diététique utile est de remplacer les graisses saturées par des polyinsaturées.

- Une métaanalyse de 21 études ne retrouve pas d'association entre consommation d'acides gras saturés et maladies cardiovasculaires.
- Des études d'intervention substituant des oméga6 aux AG saturés ne retrouvent aucun bénéfice et même une augmentation de la mortalité après 65 ans malgré une baisse de la cholestérolémie (Minnesota Coronary Experiment)

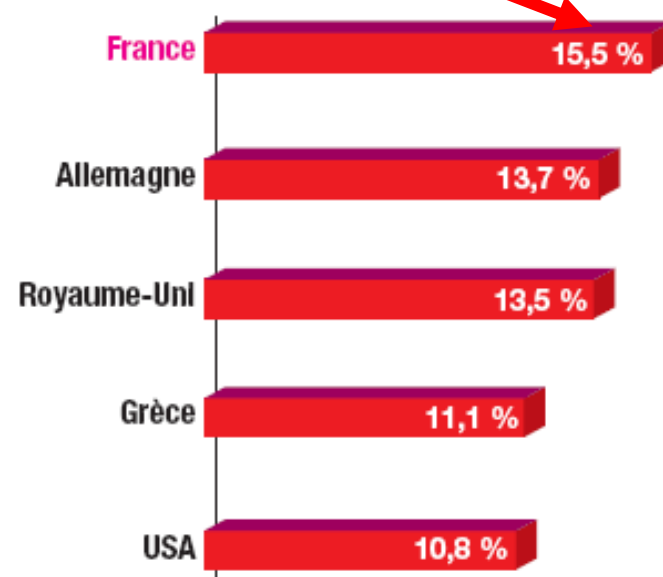
- Seules les publications montrant un rapport entre niveau de cholestérol et risque cardiovasculaire sont sélectionnées
- Ainsi une grande étude prospective norvégienne sur 10 ans (Norvégian Hunt Study) ne retrouve aucune relation
- Plusieurs études retrouvent chez les personnes âgées une augmentation de mortalité en cas de cholestérol bas
- La dernière publiée en 2016 par le BMJ retrouve une relation inverse entre taux de LDL et mortalité après 60ans après exclusion des personnes atteintes d'une maladie terminale

*La France à la mortalité CV la plus basse d'Europe
Malgrès une forte consommation d'acides gras saturés*

Mortalité cardiovasculaire en Europe et aux USA



Apport en acides gras saturés/ apport énergétique total

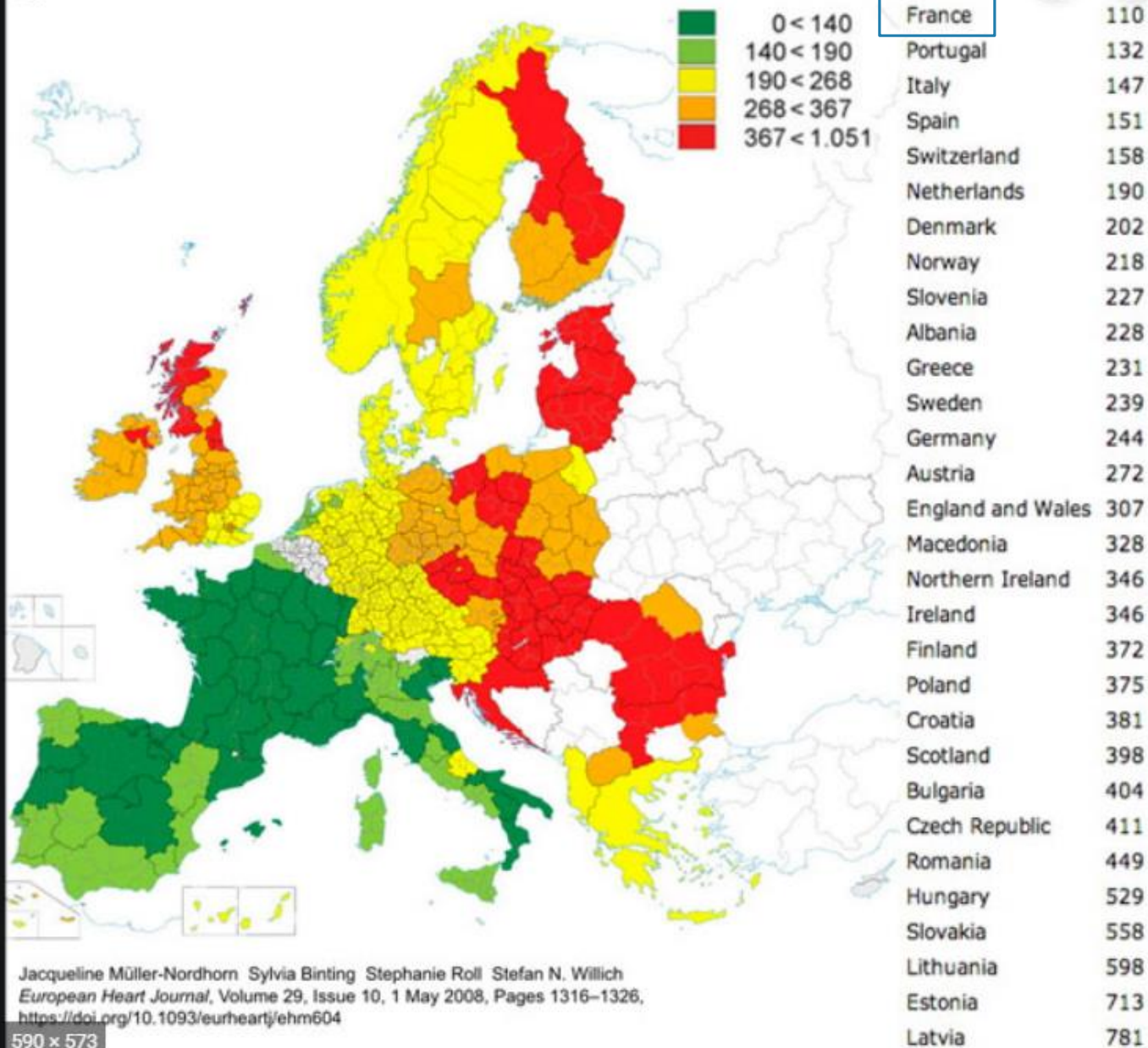


Les Recommandations 2019 de l'ESC (Société Européenne de Cardiologie) concernant les cibles de LDL en fonction du RCV .

- **Risque très élevé :** $< 0.55\text{g/l}$ (SCORE $> 10\%$)
- **Risque élevé :** $< 0,70\text{g/l}$ (SCORE entre 5 et 10%)
- **Risque modéré :** $< 1\text{ g/l}$ (SCORE entre 1 et 5%)
- **Risque bas :** $< 1,16\text{g/l}$ (SCORE $< 1\%$)
- A noter que pour le bas risque en cas de chiffre de LDL $> 1,16\text{g/l}$ et $< 1,90\text{g/l}$ il faut intervenir sur le mode de vie et si le chiffre reste dans cette intervalle, il faut prescrire une statine .
- ***Autrement dit, l'ESC propose une médicalisation de toute la population ayant un LDL $> 1,16\text{g/l}$ qq soit le RCV soit 75 à 85% de la population française de plus de 35 ans (déduction à partir de ESTEBAN (BEH N° 37). dont la majeure partie devrait être statinisée.***
- Aucun essai clinique n'a établi un objectif de LDL en fonction du RCV de type SCORE
- Aucun essai avec les statines n'avait de seuil d'intervention ou de cible de LDL Cholestérol

Ces extrapolations ne reposent sur aucune donnée issue d'essais contrôlés randomisés .

Taux de décès par infarctus pour 100.000 hommes âgés de 45 à 74 ans



- Etude observationnelle portant sur 115 492 personnes hospitalisées aux EU pour IDM
- Les patients qui se trouvaient dans la quartile le plus bas de LDL Cholestérol ($< 0.77\text{g/l}$) avaient une augmentation de leur mortalité d'environ 15 à 20%
- Devant cette découverte inattendue, les auteurs parlent de paradoxe lipidique
- Mais l'objectif d'obtenir des taux les plus bas de LDL relève de la volonté de prescrire en cas « d'objectif non atteint » des inhibiteurs de PCSK9 (Alirocumab et Evolocumab)