

Mémoire n° 120  
août 2008

# **Quelle adéquation entre les messages publicitaires sur les médicaments avec les évidences basées sur les preuves de l'EBM et les normes législatives**

**Marianne Bavaud**

*Ce mémoire a été réalisé dans le cadre  
du DESS en économie et politique du  
médicament / Master in Pharmaceutical  
Economics and Policy (MPEP)*

**Quelle adéquation entre les messages  
publicitaires sur les médicaments avec les  
évidences basées sur les preuves de l'EBM  
et les normes législatives**

**Marianne Bavaud**

août 2008

MÉMOIRE N° NUMÉRO 120

## Quelle adéquation entre les messages publicitaires sur les médicaments avec les évidences basées sur les preuves de l'EBM et les normes législatives

Directeur de thèse : Prof. Gianfranco Domenighetti  
Expert : Dr. Bertrand Graz MD, chef de clinique  
UEPP / IUMSP



Marianne Bavaud  
28 août 2008

## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Résumé.....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>1 Introduction .....</b>  | <b>10</b> |
| 1.2. L'industrie pharmaceutique internationale et la publicité.....                    | 11        |
| <b>2 Les normes régissant la publicité sur les médicaments en Suisse .....</b>         | <b>12</b> |
| 2.1. La Loi sur les produits thérapeutiques et ses ordonnances d'applications .....    | 12        |
| 2.2. Définition de la publicité .....  | 12        |
| 2.3. Distinction entre publicité professionnelle et publicité destinée au public.....  | 13        |
| 2.4. Conditions de licéité de la publicité professionnelle .....                       | 13        |
| 2.4.1. <i>Sanction d'une publicité illicite</i> .....                                  | 15        |
| 2.5. La Loi sur la transparence et l'Institut suisse des produits thérapeutiques ..... | 16        |
| 2.6. Code pharmaceutique de la SSCI (SSCI-CP).....                                     | 17        |
| <b>3 Méthode.....</b>  | <b>18</b> |
| <b>4 Résultats .....</b>   | <b>23</b> |
| <b>5 Discussion .....</b>  | <b>46</b> |
| 5.1. Anti - arthrosiques / osteoporose .....   | 46        |
| 5.1.1. <i>anti- arthrosiques</i> .....   | 46        |
| 5.1.2. <i>Anti-ostéoporotques</i> .....  | 47        |
| 5.2. Antidépresseurs .....   | 48        |
| 5.3. Antihypertenseurs .....   | 50        |
| 5.4. AINS .....  | 53        |
| 5.5. Hypolipémiants.....   | 53        |
| <b>6 Conclusion.....</b>   | <b>55</b> |
| <b>Références:.....</b>  | <b>59</b> |

La véracité et l'utilité de la publicité sur les médicaments constituent un thème très délicat et controversé qui ne cesse, depuis presque cent ans, d'alimenter les débats au sein des diverses sociétés. L'industrie pharmaceutique considère que la publicité est indispensable pour informer les médecins des nouvelles possibilités de traitement. La communauté médicale estime que les messages publicitaires induisent souvent en erreur et influencent indûment les médecins. Les études empiriques démontrent que la publicité est d'une part, nécessaire et efficace et d'autre part, souvent spéceuse<sup>1</sup>.

## RÉSUMÉ

**L'objectif** de cette étude est d'évaluer l'adéquation des messages publicitaires sur les médicaments parus en 2007 dans quatre journaux destinés aux professionnels de la santé (*Praxis, Forum Médical Suisse, Bulletin des Médecins Suisse et Revue Médicale Suisse*) avec les évidences basées sur les preuves de l'EBM et des normes législatives ainsi que de vérifier s'ils sont supportés par les références bibliographiques mentionnées.

**Méthode :** les messages publicitaires des cinq groupes thérapeutiques (à savoir : anti-ostéoporotiques/arthrosiques, antidépresseurs, antihypertenseurs, AINS et hypolipémiants) sont évalués sur trois critères :

**1. leur adéquation avec les normes législatives en vigueur :** la base juridique afférente utilisée pour évaluer si un message publicitaire respecte les normes législatives est l'ordonnance sur la publicité pour les médicaments OPMéd. Une énonciation est jugée conforme si elle respecte toutes les dispositions réglementaires (excepté l'art.5 al.5 concernant les essais cliniques). De même, vu la difficulté et la complexité de vérification si chaque étude citée à l'appui d'une affirmation a effectivement été conduite conformément aux Bonnes Pratiques des Essais Cliniques (BPEC) exigées par la LPT art.53ff, l'ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques (OClin art.4) et le ICH Guideline for Good Clinical Practice-E6(R1), j'ai considéré toutes les études comme conformes aux normes législatives. En tout, 50 publicités ont été évaluées sur ce critère.

Quant aux directives concernant la lisibilité des informations professionnelles (la mise en page, la taille et le nombre de caractères par ligne et leur contraste avec l'arrière-plan), la loi ne formule aucune exigence et les recommandations du CP-SSIC (Code pharmaceutique de la Société suisse des industries chimiques) sont plutôt vagues. A titre informatif, j'ai procédé à une appréciation de lisibilité de ces informations en appliquant des critères d'ABPI (Code of practice for pharmaceutical industry de l'Association Anglaise). J'ai relevé que 22 messages sur 42 (soit 57%) ne remplissent pas ces critères (les publicités de rappel, les publicités de marque ainsi que les messages publicitaires portant que sur la comparaison des prix ne sont pas pris en considération).

**2. leur adéquations avec les évidences de la médecine basée sur les preuves (EBM) :** afin de vérifier si une énonciation est basée sur les preuves scientifiquement reconnues, j'ai effectué la recherche des données dans les sources suivantes : *Cochrane Library (All EBM Reviews - Cochrane DSR, ACP Journal Club, DARE, CCTR, CMR, HTA, and NHSEED)* ; *NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* ; *Médline/PubMéd* ; *Embase/Excerpta medica* ; *Revue Prescrire* ;

<http://www.minerva-emb.be/3k> ; <http://clinicalevidence.bmj.com/cweb/index.jsp> ;  
[http://clinicaltrials.ifpma.org/no\\_cache/fr/search-trials-results/all/index.htm](http://clinicaltrials.ifpma.org/no_cache/fr/search-trials-results/all/index.htm) ;  
<http://machaon.fmed.ulaval.ca/medecine/cetp> ; <http://clinicaltrials.gov> .

De cette base de données seuls les révisions faites par des experts, les résultats des méta-analyses ou les études randomisées en double aveugle, non financés par l'industrie pharmaceutique sont pris en considération. En tout, 42 publicités ont été évaluées sur ce critère.

**3. leur adéquation avec les références bibliographiques mentionnées :** l'énonciation est jugée comme étant supportée par référence bibliographique si elle pouvait être clairement déduite de celle-ci même si la référence comporte une étude de très faible qualité. En tout, 42 publicités ont été évaluées sur ce critère.

| Tableau descriptif des caractéristiques des messages publicitaires analysés  |   |  |  |              |  |             |              |  |                           |              |
|--|---|--|--|--------------|--|-------------|--------------|--|---------------------------|--------------|
| nb. de pages publicitaires dans les quatre journaux  | nb. de pages publicitaires pour les cinq groupes analysés | nb. de médicaments publicisés pour les cinq groupes analysés | nb. de publicités avec les références bibliographiques sur le total analysé $\Omega$ |              | nb. de publicités sur le total analysé avec les informations professionnelles $\Omega$ |             |              | nb. de publicités sur le total analysé avec les résultats présentés $\Omega$ |                           |              |
|  |   |  | mentionnée   | sans mention | lisible  | non lisible | sans mention | en risque relatif  | en risque absolu (ou NNT) | sans mention |
| 2'503, 25 (30,35%) $\ddagger$  | 1'803,25 (72%) $\Delta$                                   | 47   | 31 (74%)   | 11 (26%)     | 21 (50%)   | 18 (43%)    | 3 (7%)       | 12 (29%)   | 0                         | 30 (70%)     |
| $\ddagger$ = par rapport au nombre total de pages dans les quatre journaux<br>$\Delta$ = par rapport au nombre total de pages publicitaires dans les quatre journaux<br>$\Omega$ = de cette analyse sont exclues des publicités de marque et des publicités de rappel (nombre de publicité pris pour l'analyse=42) |   |  |  |              |  |             |              |  |                           |              |

**Tableau récapitulatif du nombre de publicités conformes et non-conformes dans les quatre journaux**

|                                   | nb de pages publicitaires        | nb de médicaments différents publicisés | nb de types de publicités pris pour l'analyse en adéquation avec |           | nb de types de publicités non conformes avec |                             | nb de types de publicités conformes avec |                             |
|-----------------------------------|----------------------------------|---|--|-----------|--|-----------------------------|--|-----------------------------|
|                                   |                                  |   | les normes législatives  | EBM       | les normes législatives                      | EBM                         | les normes législatives                  | EBM                         |
| Anti-arthrosiques/ostéoporotiques | 224 (9%) <sup>¶</sup>            | 7                                       | 6  | 6         | 0  | 5 (83%) <sup>¶</sup>        | 6 (100%) <sup>¶</sup>                    | 1 (16%) <sup>¶</sup>        |
| Antidépresseurs                   | 279 (11, 2%) <sup>¶</sup>        | 11                                      | 13   | 9         | 2 (15%) <sup>¶</sup>                         | 4 (45%) <sup>¶</sup>        | 11 (85%) <sup>¶</sup>                    | 5 (55%) <sup>¶</sup>        |
| Antihypertenseurs                 | 531 (21, 2%) <sup>¶</sup>        | 16                                      | 17   | 15        | 0  | 4 (27%) <sup>¶</sup>        | 17 (100%) <sup>¶</sup>                   | 11 (73%) <sup>¶</sup>       |
| AINS                              | 288, 75 (11, 5%) <sup>¶</sup>    | 5                                       | 6  | 4         | 1 (17%) <sup>¶</sup>                         | 2 (50%) <sup>¶</sup>        | 5 (83%) <sup>¶</sup>                     | 2 (50%) <sup>¶</sup>        |
| Antilipémiants                    | 480, 5 (19, 2%) <sup>¶</sup>     | 8                                       | 8  | 8         | 0  | 3 (37,5%) <sup>¶</sup>      | 8 (100%) <sup>¶</sup>                    | 5 (62,5%) <sup>¶</sup>      |
| <b>Total</b>                      | <b>1803.25 (72%)<sup>¶</sup></b> | <b>47</b>                               | <b>50</b>  | <b>42</b> | <b>3 (6%)<sup>¶</sup></b>                    | <b>18 (43%)<sup>¶</sup></b> | <b>47 (94%)<sup>¶</sup></b>              | <b>24 (57%)<sup>¶</sup></b> |

<sup>¶</sup> = par rapport au nombre total de pages publicitaires dans les quatre journaux

¶¶ = par rapport au nombre respectif du type de publicité

1. Les résultats de conformité des messages publicitaires avec les normes législatives en vigueur démontrent que 6% de messages ne respectent pas les directives de l'OPMéd. Les médicaments en question sont Ciprallex™ et Nimésulid™ : les messages publicitaires annoncent une « nouveauté », mais sans préciser en quoi consiste cette « nouveauté ». Ce pourcentage plutôt bas de non-conformité laisse supposer que l'esprit de la loi est plutôt bien respecté. Je me permets de remarquer que ceci est principalement dû au fait que les firmes pharmaceutiques montrent une ingéniosité inégalée quant à l'exploration de la frontière sombre entre la légalité et l'illégalité et que la plupart du temps elles choisissent de rester dans la subtile zone grise de l'admissible. Mais, si on prend à la lettre les directives de l'OPMéd qui stipulent que « la publicité doit être précise, véridique, pondérée, qu'elle reflète les connaissances actuelles les plus récentes et n'induit point en erreur » et si on prend en considération les dispositions légales régissant la qualité méthodologique des essais cliniques des références bibliographiques, on aurait vite constaté que de l'idéal législatif à la pratique, il existe encore du chemin à faire.

2. Les résultats concernant l'adéquation des messages publicitaires avec les évidences de la médecine factuelle, démontrent que 43% de messages ne sont pas confirmés par les preuves scientifiquement reconnues. Il faudrait préciser que toutes les études citées dans les références bibliographiques sont conduites par les fabricants des médicaments publicisés.

Concernant le groupe des anti-arthrosiques/ostéoporose cinq publicités sur six ne répondent pas à ce critère. Pour Chondrosulf™ et Structum™, les résultats des méta-analyses concluent que la chondroïtine ne stoppe pas la progression de l'arthrose et démontrent l'absence de son efficacité sur la douleur. Quant au groupe de diphosphonates (Aclasta™, Bonviva™ et Fosamax™), il en ressort que les essais cliniques financés par les fabricants présentent des résultats à la manière sélective et que d'autres études avec des méthodologies adéquates et de plus longue durée sont nécessaires afin d'affirmer quelle est la réelle efficacité et sécurité des différents diphosphonates et à quel terme.

Sur neuf types de publicité pour le groupe des antidépresseurs quatre n'était pas conformes (Ciprallex™, Cymbalta™, Efexor™ et Remeron™). Il faut tout de même préciser que la littérature scientifique sur les antidépresseurs est fondamentalement défailante et sous contrôle de l'industrie pharmaceutique. Les résultats des méta-analyses non financées par l'industrie pharmaceutique ainsi que la conclusion de l'analyse faite par la FDA démontrent incontestablement que presque la totalité des résultats des études financées par les fabricants sont biaisés et que l'efficacité des antidépresseurs a été exagérément surévaluée.

Parmi quinze types de publicité pour le groupe des antihypertenseurs quatre énonciations ne rejoignent pas les critères de l'EBM. Les résultats des études ou des révisions non-financées par les fabricants démontrent que l'« efficacité puissante » préconisée dans les messages publicitaires pour Diovan™ et Cosaar™ se révèle d'être un effet hypertenseur similaire ou inférieur par rapport aux autres sartans et également par rapport aux autres hypertenseurs. De plus, Diovan™ est associé à un risque prononcé d'infarctus du myocarde. On remarque également l'ingéniosité de la maison pharmaceutique à montrer la supériorité de l'efficacité de Cosaar™ sur la réduction du risque d'attaques cérébrales en le comparant avec un  $\beta$  bloquant dont le manque d'efficacité dans cette indication par rapport aux autres hypertenseurs avait déjà été prouvé. Quant au Teveteen™, son « efficacité marquée » sur la tension s'avère être plutôt inférieure par rapport aux autres sartans. Concernant Votum™, les résultats de toutes les études menées par le fabricant concluent à une supériorité de son efficacité par rapport aux autres molécules du même groupe. Les résultats des autres essais cliniques comparatifs démontrent que l'effet sur la baisse de la tension de Votum™ est le même ou dans certains cas, statistiquement supérieur, par rapport aux autres sartans. Seulement, cette supériorité de l'efficacité statistiquement significative n'atteint en aucun cas les critères acceptables de la signifiante clinique.

Parmi quatre types de publicité pour le groupe des AINS, deux messages ne sont pas en adéquation avec les données de l'EBM. Les résultats des méta-analyses démontrent qu'il n'y a pas de preuves scientifiques suffisantes pour favoriser Celebrex™, dans le traitement de l'arthrose, que les preuves concernant son effet gastro-protecteur font défaut et qu'il est associé à l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde. A la suite des atteintes hépatiques graves et parfois mortelles, la sécurité de l'emploi de Nisulid™ est mise en question et plusieurs agences européennes l'ont déjà retiré du marché. De sa part, l'EMEA s'est contentée de donner des restrictions sur son emploi. Dans de pareilles circonstances, l'énonciation publicitaire « sécurité approuvée par l'EMEA » paraît plus qu'abusive.

Parmi huit types de publicité pour le groupe des hypolipémiants, trois messages sont considérés comme non conformes. Quant à Sortis™, « médicament innovateur qui a fait ces preuves » aucune déduction



n'est possible pour savoir en quoi il est innovateur (déjà, étant donné que ce n'est pas la première statine mise sur le marché), et les résultats des méta-analyses démontrent que son efficacité est semblable aux autres statines et qu'il est associé avec plus d'effets secondaires par rapport aux autres molécules du même groupe. Caduet™ est pris comme exemple d'une association médicamenteuse d'intérêt uniquement commercial, n'apportant aucune amélioration thérapeutique dans la prévention cardiovasculaire. Concernant Acomplia™, les résultats de méta-analyse démontrent la méthodologie défectueuse de quasiment tous les essais cliniques et de ce fait concluent qu'il n'y a pas de preuves scientifiques suffisantes pour déterminer de manière fiable ni son efficacité ni la sécurité de son emploi.

3. Etant donné que la seule énonciation qui est non-soutenue par sa référence est celle de Nisulid™, je ne l'ai pas incluse dans le tableau récapitulatif.

Je voudrais aussi relever que dans tous les messages les bénéfices des médicaments publicisés sont toujours présentés plus amplement que les risques encourus. Le risque relatif est l'expression exclusive pour démontrer l'efficacité présumée ou réelle des médicaments. De même, les termes utilisés pour exprimer la supériorité de l'efficacité d'un médicament par rapport aux médicaments concurrents tels que « supériorité prouvée » ou « l'efficacité supérieure par rapport au » sont systématiquement liés à la différence minimale de supériorité « statistiquement significative » mais sans que cette signification statistique aie une quelconque pertinence clinique.

Finalement, je voudrais remarquer que la tendance qui émerge non seulement des messages publicitaires mais de toute la littérature scientifique est la révision continue à la baisse des valeurs « seuil » de tous les paramètres biologiques. La conséquence évidente de cette tendance est l'augmentation considérable de la population cible nécessitant un traitement médicamenteux. En effet, normalisatrice, la médecine préventive laisse de moins en moins de répit aux malades qui s'ignorent. Il ne reste que de constater que le docteur Knock n'a pas achevé sa quête d'une santé toujours meilleure et qu'apparemment n'a nullement l'intention de s'arrêter en si bon chemin.

D'autre part, il n'est pas étonnant que cette évolution se heurte à des contraintes pharmaco-économiques qui imposent de définir au mieux les populations prioritaires en fonction des critères scientifiques et des ressources disponibles. Chaque société va devoir se prononcer sur ses objectifs de santé en choisissant les taux de risque motivant une intervention médicale. Plus que les choix arbitraires de normes, la détermination de ces objectifs sera en prise avec les réalités sociales. Pour les décideurs en santé publique, la politique de limitation des risques tient compte du contexte de maîtrise des dépenses de santé. Quel budget consacrer aux risques cardiovasculaires, aux risques de suicide, à la prévention de l'ostéoporose, aux problèmes croissants de dégénérescence cognitive ? Pour jouer sur la réponse, chaque lobby (industrie pharmaceutique, association des patients, assurances sociales, professions médicales) fera pression et les politiques interviendront sur des arguments influencés par le court terme. Il n'est pas certain que la raison et l'éthique aient le dernier mot dans ces difficiles débats.

# 1 INTRODUCTION

Le développement rapide de l'industrie pharmaceutique ces quelques dernières années ainsi que la concurrence de plus en plus aigüe appliquent inévitablement la croissance de l'agressivité des messages publicitaires. Dans un marché surchargé de molécules à action thérapeutique similaire, les firmes font feu de tout bois de trouver des arguments pour stimuler la vente de leurs produits ne se différenciant pas des produits concurrents que par le goût ou la couleur de la boîte. Etant en quête continue de croissance, les entreprises pharmaceutiques rivalisent d'ingéniosité pour maintenir leurs marchés et s'en ouvrir de nouveaux. En panne de nouveaux médicaments apportant un progrès thérapeutique tangible pour les patients, on remarque la volonté des firmes d'élargir toujours plus les limites de ce qui est considéré comme pathologique, et donc susceptible d'un traitement médicamenteux, de préférence chronique. Il existe de nombreux moyens pour les firmes de « fabriquer » des malades : réunir des symptômes disparates sous une nouvelle entité déclarée pathologique, abaisser artificiellement les seuils de normalité pour justifier le traitement d'un plus grand nombre de personnes, ou encore chercher à médicaliser des vicissitudes de l'existence, que l'on requalifie alors pour cela de « pathologique ». Le plus souvent, les symptômes existent bel et bien, mais le battage médiatique organisé autour, par les firmes et ceux qui en dépendent, tend à exagérer la fréquence, la gravité et les conséquences de ces troubles.

Quant aux rares produits innovateurs, ils sont rapidement rejoints par des molécules de même classe aux effets identiques, et la tendance en vogue est reflétée par des pseudo-innovations présentant des associations des molécules déjà connues avec un bénéfice thérapeutique souvent assez discutable.

Dans cette lutte impitoyable pour conquérir un segment de marché, certaines entreprises n'hésitent pas à vanter les bénéfices de leurs médicaments par des messages semi véridiques, ambigus ou même mensongers tout en flirtant les limites du légal et de l'éthique professionnelle.

Afin d'empêcher que des intérêts financiers de l'industrie pharmaceutique prédominent sur des intérêts de la santé publique, ces dernières cinq années les Etats (dans les pays développés) ont doublé d'effort pour établir un cadre juridique plus rigide. Des réglementations de plus en plus strictes et des sanctions plus sévères sont appliquées afin de permettre de mieux contrôler la publicité.

En outre, les professionnels de la santé ont commencé à se mobiliser contre cette politique, dénuée de scrupules dans le domaine de santé en exigeant d'avantage d'informations de qualité sur les médicaments réclamés. En se basant sur le fait qu'il n'est pas possible de tout vérifier, les firmes se sont empressées de « renforcer » les messages promotionnels par toutes sortes de références bibliographiques, (majoritairement de très faible qualité), issues des extraits des conférences évoquant des indications non confirmées, des articles non-publiés, des affirmations qui restent sans fondements, ou en présentant les résultats spectaculaires des essais cliniques basés sur des méthodologies défectueuses.

Le nouveau trend du corps médical valorisant des médicaments dont l'efficacité et la sécurité de l'emploi étaient confirmés par des preuves basées sur les évidences (médecine basée sur les évidences - EBM), a incité les maisons pharmaceutiques à changer leur stratégie promotionnelle. En effet, depuis que des informations promotionnelles et des données des essais cliniques randomisés en double aveugle contenues dans les journaux « peer reviewed » comptent autant que celles ayant le plus haut niveau d'évidences scientifiques, les entreprises pharmaceutiques investissent des sommes d'argent considérables pour des essais cliniques randomisés afin de prouver la supériorité de l'efficacité et de la sécurité présumées ou réelles de leurs médicaments par rapport aux médicaments concurrents. La présentation des données de ces essais cliniques dans les messages publicitaires est devenue un des facteurs déterminant pour le positionnement du médicament sur le marché. C'est la tactique promotionnelle préférée dans les domaines où existe une concurrence intense entre les médicaments du même groupe thérapeutique.

## 1.2. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE INTERNATIONALE ET LA PUBLICITÉ

Confrontée à la popularité croissante de la médecine basée sur les preuves (EBM), et des réglementations législatives de plus en plus strictes, l'industrie pharmaceutique a réalisé qu'elle est obligée de s'adapter à ces nouveaux environnements médico-sociaux et politiques.

Devenant consciente qu'elle se doit la responsabilité de fournir une information plus loyale, précise et objective, elle a pris elle-même l'initiative de s'engager en faveur d'une concurrence plus honnête et a mis en place des mesures de contrôle volontaire de publicité par autoréglementation.

Ainsi, en Europe, l'industrie pharmaceutique regroupe 32 pays avec 44 compagnies pharmaceutiques « leader » formant la Fédération Européenne d'Associations et d'Industrie Pharmaceutiques (EFPIA)<sup>2</sup>.

Pour se conformer aux exigences légales et réglementaires en vigueur, la EFPIA a adopté son propre Code EFPIA<sup>3</sup> concernant la promotion responsable, professionnelle et éthique en faveur des médicaments délivrés sur prescription, destinée aux professionnels de santé. Ce code aborde des activités telles que les contacts avec les représentants et la distribution des échantillons, des cadeaux et de l'hospitalité et notamment de la publicité dans les journaux destinés aux professions médicales.

Le fait d'être membre de l'EFPIA impose à chaque membre de l'association d'accepter les conditions du code EFPIA et, compte tenu des lois et réglementations locales, d'adopter des codes conformes aux exigences locales, mais qui soient cohérents avec le code EFPIA et au moins autant exhaustifs que ce dernier. L'EFPIA encourage chaque membre à inclure d'avantage de dispositions, procédures et normes dans son code national et d'aller au delà des réglementations et standards minimaux exigés par le code.

D'autre part, au niveau international, les associations et les entreprises de l'industrie situées aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement ont constitué une organisation non gouvernementale à but non lucratif nommée la Fédération Internationale de l'Industrie de Médicament (IFPMA ou FIIM)<sup>4</sup>. Les entreprises membres de l'IFPMA comprennent les principales firmes pharmaceutiques fondées sur la recherche globale. La FIIM a également édité son Code sur les Bonnes Pratiques de Promotion des Médicaments fixant des standards pour une promotion éthique des médicaments<sup>5</sup>. Les firmes adhérentes de l'IFPMA sont engagées à respecter les standards figurant dans leur Code et doivent, sous leur responsabilité, traiter et corriger les infractions qu'elles ont commises vis-à-vis des codes qui les concernent. Elles sont également encouragées à dépasser le cadre des exigences formulées dans le Code.

Les deux Codes contiennent des prescriptions similaires concernant des bonnes pratiques promotionnelles, avec, comme points communs, les accents mis sur une concurrence loyale et une meilleure transparence vis-à-vis du public.

A cet égard, l'EFPIA et l'IFPMA prévoient qu'en cas de violation avérée des codes respectifs, des informations précisant l'identité de l'entreprise et du produit concerné ainsi que le résumé des principaux éléments du dossier sont immédiatement rendus publics par l'intermédiaire des sites internet des associations respectives.

Pour sa part, l'EFPIA, exige que les codes nationaux imposent des sanctions appropriées en cas de violation des règles; « une combinaison de publication et d'amendes est généralement considérée comme la sanction la plus efficace »<sup>6</sup>. Tout de même, l'article 14 dudit code permet aux associations nationales d'imposer d'autres types de sanctions pour autant qu'elles soient efficaces.

A ce sujet, l'Association Anglaise (ABPI) est celle qui pousse le plus loin la transparence puisque les décisions motivées rendues par son Panel ou son Appeal Board, sont systématiquement disponibles sur internet, même lorsque la décision conclut à l'absence d'une violation<sup>7</sup>. Son code va jusqu'à stipuler que l'existence d'une violation avérée doit être activement diffusée auprès de la presse spécialisée<sup>8</sup>.

## 2 LES NORMES RÉGISSANT LA PUBLICITÉ SUR LES MÉDICAMENTS EN SUISSE

Au niveau législatif, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2002, la publicité pour les médicaments destinée aux professionnels est régie par la **Loi fédérale sur les produits thérapeutiques**<sup>9</sup> (LPTh) et son **Ordonnance sur la publicité pour les médicaments** (OPMéd)<sup>10</sup>. En tant qu'organe de la Confédération, l'institut Swissmedic est habilité à prendre des mesures de politique sanitaire dans ce domaine. Les entreprises pharmaceutiques peuvent également saisir le juge pour violation de la **Loi fédérale contre la concurrence déloyale** (LCD)<sup>11</sup>.

D'autre part, l'autoréglementation par l'industrie pharmaceutique a gardé une place très importante, puisque les membres de l'**Association Suisse des Industries Pharmaceutiques** (SSIC)<sup>12</sup> appliquent en première ligne leur propre Code de promotion pharmaceutique professionnelle (CP-SSIC)<sup>13</sup>.

### 2.1. LA LOI SUR LES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES ET SES ORDONNANCES D'APPLICATIONS

La **Loi sur les produits thérapeutiques** a pour but de protéger la santé de l'être humain en garantissant la mise sur le marché de produits thérapeutiques de qualité, sûrs et efficaces (art.1 al.1 LPTh). Elle vise en outre à protéger les consommateurs de produits thérapeutiques contre la tromperie (art.1 al.2 let. a LPTh), à contribuer à ce que les produits thérapeutiques mis sur le marché soient utilisés conformément à leur utilisation et avec modération (art.1 al.2 let.b LPTh) et à contribuer à ce que l'approvisionnement en produits thérapeutiques, y compris l'information et le conseil spécialisés nécessaires, soient surs et ordonnés sur tout le pays (art.1 al.2 let.c LPTh). A cette fin, elle régleme notamment la publicité pour les médicaments.

### 2.2. DÉFINITION DE LA PUBLICITÉ

Positivement, l'art.2 let.a de l'**Ordonnance sur la Publicité pour les Médicaments** (OPMéd) définit la publicité pour les médicaments comme toute forme d'information, de prospection ou d'incitation qui vise à encourager la prescription, la remise, la vente, la consommation ou l'utilisation de médicaments. Négativement, l'OPMéd, dans la mesure où elle les exclut de son champ d'application, énonce que le matériel d'emballage, l'information sur le médicament, les catalogues et listes de prix ne contenant aucune donnée médicale et les informations générales sur la santé ou les maladies ne se référant ni directement, ni indirectement à des médicaments précis, ne constituent pas des messages publicitaires.

Par contre, la personne qui fait la publicité importe peu. Ainsi, si l'OPMéd concerne avant tout la publicité faite par les fabricants ou distributeurs de médicaments, elle ne restreint pas son champ d'applications à ces seules personnes. En théorie, tout un chacun peut être l'auteur d'une publicité pour un médicament.

C'est donc surtout son objectif de stimuler la vente du médicament qui fait d'une information une publicité. Le contenu du message a également une importance, car au sens de l'OPMéd il faut en effet que ce dernier porte sur un médicament spécifié. Pour pouvoir échapper à cette qualification, le message ne doit pas permettre d'identifier le médicament, même indirectement. Or, tel est notamment le cas, si la simple mention du nom scientifique de la substance active permet d'identifier le médicament. L'industrie pharmaceutique insiste sur le fait qu'il est possible de différencier une communication publicitaire d'une communication purement informative. En effet, selon l'article 1 al.2 let.c OPMéd, une information générale sur les maladies ne relève pas de publicité. Même si Tribunal fédéral a admis cette distinction, et aurait pu donner des directives expliquant comment délimiter ces deux notions, il a préféré s'abstenir<sup>14</sup>. Ce maintien de l'ambiguïté est regrettable car les techniques de communication basées sur les maladies se

généralisent (surtout sur l'internet) au point de constituer un état de fait acquis sur lequel il deviendrait par la suite absurde de revenir.

Plusieurs pays, et notamment les autorités anglaises n'ont pas seulement émis des directives distinguant ces deux informations mais ont également fourni des recommandations sur le contenu de leurs messages.

Encore un des domaines qui souffrent du flou de la frontière entre publicité et information est celui des communiqués de presse. Il est généralement admis que les communiqués de presse n'ont pas en principe de caractère publicitaire. Les sociétés pharmaceutiques sont effectivement tenues d'informer régulièrement leurs investisseurs concernant les résultats des essais cliniques. Cependant, une telle information, d'apparence innocente, annonçant qu'un nouveau médicament s'est révélé plus efficace que celui d'un concurrent va indubitablement influencer ses ventes, surtout si la substance se trouve déjà disponible sur le marché.

Les autorités anglaises sont encore celles qui donnent l'exemple en délimitant clairement le cadre admissible des communiqués. En Suisse, les autorités se sont montrées avares de commentaires, et à ce jour, ne se sont pas prononcées du tout à ce sujet ; le Code de la SSIC se déclare inapplicable sans pourtant spécifier les limites de ces communiqués.

### 2.3. DISTINCTION ENTRE PUBLICITÉ PROFESSIONNELLE ET PUBLICITÉ DESTINÉE AU PUBLIC

La LPTH régleme de façon distincte la publicité dite professionnelle et la publicité destinée au public. Pourtant, les contours exacts de cette distinction ne ressortent toutefois pas clairement de la loi. Le message explicatif du Conseil fédéral énonce seulement que le public ne doit pas avoir accès à la publicité destinée aux professionnels, c'est à dire que celle-ci doit être diffusée uniquement dans les revues et publications destinées au corps médical et aux droguistes ou par mailings directs à ces personnes.

L'OPMéd précise la distinction avec un succès relatif. Elle énonce que la publicité destinée au public est celle qui s'adresse au grand public (l'art.2 let. b OPMéd) et définit comme professionnels toute personne habilitée à prescrire, remettre ou utiliser des médicaments à titre professionnel sous sa propre responsabilité (art.2 let.c OPMéd)<sup>15</sup>.

En d'autres termes, elle se borne à définir qui sont les professionnels, toutes les autres personnes étant apparemment englobées dans la catégorie "public". Mais, elle ne dit pas quels sont les critères à appliquer pour déterminer si une publicité s'adresse à des professionnels ou au public<sup>16</sup>.

Si la définition légale relève quelque peu du pléonasme, " la pratique semble avoir résolu un peu plus clairement cette difficulté en s'attachant à l'accessibilité du support qui contient la publicité. Ainsi les revues médicales ou scientifiques peuvent contenir de la publicité pour des médicaments sur prescription au motif qu'elles s'adressent à des professionnels ; inversement, ce type de publicité ne peut figurer dans les journaux "grand public"<sup>17</sup>.

L'OPMéd qualifie d'ailleurs expressément de publicité destinée aux professionnels les annonces publiées dans les revues spécialisées et autres imprimés à l'intention desdits professionnels (art.4 let.a OPMéd).

### 2.4. CONDITIONS DE LICÉITÉ DE LA PUBLICITÉ PROFESSIONNELLE

Les mesures étatiques restreignant la possibilité de faire de la publicité pour les médicaments limitant la liberté économique de celui qui fait ou souhaite faire de la publicité, de sorte qu'elles ne sont licites que dans la mesure où elles reposent sur une base légale, sont justifiées par l'intérêt public et proportionnées au but visé et respectant l'essence des droits fondamentaux (art.36 de la Constitution fédérale)<sup>18,19</sup>.

La **Loi fédérale contre la concurrence déloyale (LCD)** contient des restrictions générales de ce type, applicable à toute publicité. Elle prévoit d'abord qu'est déloyal et illicite tout comportement ou pratique commerciale qui est trompeur ou qui contrevient de toute manière aux règles de la bonne foi et qui influe sur les rapports entre concurrents ou entre fournisseurs et clients (art.2 LCD). Elle énumère ensuite de façon non exhaustive les comportements constitutifs de méthodes déloyales de publicité et de vente. Agit notamment de façon déloyale celui qui donne des indications inexactes ou fallacieuses sur lui-même, son entreprise ou ses marchandises (art.3 let b LCD), prend des mesures qui sont de nature à faire naître une confusion avec les marchandises d'autrui (art.3 let.d LCD) ou trompe la clientèle en faisant illusion sur la qualité, la quantité, les possibilités d'utilisation, l'utilité des marchandises ou en taisant les dangers qu'elles présentent (art. 3 let.i LCD).

La LPTH contient également des restrictions au droit de faire de la publicité. Ces restrictions ne visent en revanche que la publicité pour les médicaments. La publicité professionnelle y est reconnue comme licite pour tous les types de médicaments, y compris les médicaments soumis à l'ordonnance (art.31 al.1 let.a LPTH). Elle n'est illicite que lorsqu'elle est trompeuse ou contraire à l'ordre public et aux bonnes mœurs (art.32 al 1 let a LPTH), lorsqu'elle peut inciter à un usage excessif, abusif ou inapproprié de médicament (art 32 al. 1 let b LPTH) ou lorsqu'elle porte sur des médicaments qui ne peuvent être mis sur le marché en Suisse (art. 32 al. 1 let. c LPTH).

Il est relevant que les contours de certaines de ces restrictions sont relativement vagues. On peut notamment se demander quels sont les critères permettant d'admettre qu'une publicité est trompeuse ou qu'elle incite à un usage excessif ou abusif de médicaments. Le message du Conseil fédéral n'apporte pas de précisions à ce sujet.

L'OPMéd clarifie quelque peu la loi en détaillant les exigences relatives à la publicité destinée aux professionnels.

- Tout d'abord, toutes les données figurant dans la publicité doivent être conformes à la dernière information sur le médicament telle qu'elle a été approuvée par l'Institut suisse des produits thérapeutiques, la publicité devant en particulier se limiter aux indications et aux possibilités d'emploi reconnues par l'institut (art. 5 al. 1 OPMéd). Une Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments<sup>20</sup> définit ces exigences. Elle prescrit notamment que la demande d'autorisation de mise sur le marché doit comprendre une documentation complète, reflétant l'état des connaissances techniques et scientifiques et prouvant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament (art.2 al. 1 OEMéd).
- Deuxièmement, l'OPMéd exige que si l'information sur le médicament n'est pas encore publiée, le titulaire de l'autorisation joigne à la publicité le contenu intégral de la dernière information sur le médicament approuvée par l'Institut suisse des produits thérapeutiques (art. 5 al. 2 OPMéd).
- Troisièmement, la publicité doit être formulée en termes précis, pondérés, véridiques et vérifiables. Les termes utilisés ne doivent pas induire en erreur et les pièces justificatives doivent être fournies aux professionnels qui les demandent (art.5 al.3 OPMéd).
- Quatrièmement, la publicité doit être identifiable en tant que telle. En particulier, la publicité et les textes rédactionnels doivent être clairement séparés (art.5 al.4 OPMéd).
- Cinquièmement, les textes publicitaires doivent être conformes à l'état des connaissances scientifiques et s'en faire l'écho. Ils ne peuvent se référer qu'à des essais cliniques réalisés conformément aux exigences des bonnes pratiques des essais cliniques et dont les résultats sont publiés ou prêts à l'être. Ces publications doivent être citées fidèlement, de manière complète et avec la source exacte. La publicité destinée aux professionnels doit en outre mentionner que ceux-ci peuvent demander une copie intégrale du rapport d'essais auprès de l'entreprise concernée (art.5 al.5 OPMéd). Ainsi, des résultats d'essais considérés comme dépassés en raison de nouvelles connaissances ne doivent plus être utilisés à des fins publicitaires.
- Enfin, pour les médicaments, indications, dosages, formes galéniques et emballages pouvant être qualifiés de « nouveauté » durant une année après leur première autorisation en Suisse, la publicité y relative doit clairement exprimer en quoi consiste la nouveauté (art.5 al.6 OPMéd).

L'art. 6 OPMéd prescrit encore que toute publicité doit comporter au moins :

- le nom de la préparation (marque) (let.a)
- les principes actifs avec leur abréviation (DCI/INN ou la désignation de la dernière édition de la Pharmacopée : à défaut, d'autres abréviations généralement reconnues et approuvées par l'institut) (let.b)
- le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation (let.c)
- au moins une indication ou une possibilité d'emploi ainsi que la posologie et le mode d'administration (let.d)
- un résumé des limitations d'emploi, des effets indésirables et des interactions (let.e)
- la catégorie de remise (let.f)
- un renvoi à la notice d'emballage ou à la publication de l'information sur le médicament pour des informations plus détaillées, avec mention exacte de la source (let.g)
- les détails d'attente pour les médicaments destinés à des animaux servant à la production de denrées alimentaires (let.h)

D'autre part, la loi stipule que les comparaisons avec d'autres médicaments ne sont admissibles que si elles sont scientifiquement correctes et qu'elles se fondent sur des études satisfaisant aux exigences stipulées à l'art.5 al.5 OPMéd (art.7 al. 1 OPMéd). Si la comparaison se réfère, pour des médicaments à usage humain, à des études réalisées in vitro ou sur des animaux, la publicité doit clairement l'indiquer (art.7 al. 2 OPMéd).

Lorsque la publicité comporte uniquement des indications thérapeutiques visant à rappeler la catégorie thérapeutique du médicament, à l'exclusion de toute autre information concernant son utilisation (publicité de rappel), il est possible de renoncer aux informations requises à l'art. 6 let. d, e et h (art.8 OPMéd). Un assouplissement est également prévu pour les cas où la publicité a pour seule fonction de rappeler une marque (publicité de marque). Dans un tel cas, seul le nom de la préparation, avec mention ou non du titulaire de l'autorisation et des principes actifs, sera indiqué (art.9 OPMéd).

Quant aux directives concernant la lisibilité des informations professionnelles (la mise en page, la taille et le nombre de caractères par ligne et leur contraste avec l'arrière plan), la loi ne formule aucune exigence. La SSIC dans son code (SSIC-CPP art.132.1) fournit une recommandation plutôt vague en disant que des informations professionnelles devraient être bien lisibles et correctement disposées par rapport à la taille de la page. L'association anglaise est de nouveau celle qui était allée le plus loin dans ce domaine en donnant des recommandations très détaillées pour chaque paramètre<sup>21</sup>.

Précisant ce qui rend une publicité destinée aux professionnels illicite, l'art.13 OPMéd énonce enfin que dite publicité ne doit pas utiliser le qualificatif « sûr », sauf s'il est fondé objectivement (let. a), affirmer qu'un médicament n'a pas d'effets secondaires ou qu'il est sans danger ou inoffensif (let.b), donner l'impression d'être un texte rédactionnel (let.c) et/ou affirmer qu'un médicament à usage humain ne provoque pas d'accoutumance (let.d).

#### 2.4.1. SANCTION D'UNE PUBLICITÉ ILLICITE

L'Institut suisse des produits thérapeutiques a la responsabilité d'exécuter la loi et ses dispositions en matière de publicité. En tant qu'organe de la Confédération, Swissmedic est habilité à prendre des mesures de politique sanitaire dans le domaine de la publicité pour les médicaments destinée aux professionnels. La base juridique afférente est l'ordonnance sur la publicité pour les médicaments (art.3 OPMéd)<sup>22,23</sup>. Lorsqu'une publicité n'obéit pas aux exigences légales, il peut prendre toutes les mesures administratives nécessaires pour exécuter la loi (art. 66 al. 1 LPTh).

Il peut en particulier saisir les supports publicitaires illicites, les garder en dépôt, les détruire et en interdire l'usage et publier, aux frais des responsables, la décision d'interdiction (art. 66 al. 2 let. f LPTh). En cas d'infraction grave ou répétée aux dispositions de la LPTh, il peut même interdire provisoirement ou définitivement la publicité pour un produit thérapeutique déterminé et publier, aux frais des responsables, la décision d'interdiction (art. 66 at. 2 let. g LPTh).

De leur côté, compétents pour assurer la surveillance du marché des médicaments après la délivrance par l'Institut d'une autorisation de mise sur le marché (art. 31 al. 1 OMéd)<sup>24</sup>, les cantons contrôlent, par sondage ou sur demande de l'Institut, si les points de remise respectent les prescriptions relatives à la publicité pour les médicaments (art. 31 al. 2 let. b OMéd). Si après contrôle, il s'avère que ces prescriptions ont été violées, le canton en réfère à l'Institut. Celui-ci procède alors aux investigations nécessaires et ordonne les mesures qui s'imposent. Il en informe les cantons (art. 31 al. 4 OMéd).

Par ailleurs, les tribunaux peuvent également être saisis de litiges portant sur la publicité pour les médicaments. D'abord, le Tribunal administratif fédéral (TAF) connaît depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2007 des contestations de décisions de l'Institut suisse des produits thérapeutiques, ayant repris une compétence qui relevait jusqu'alors de la Commission de recours pour les produits thérapeutiques (CORE PT).

Ensuite, si la société fautive est dénoncée par un concurrent pour violation de la LCD, celui-ci peut saisir les tribunaux civils pour obtenir une interdiction de poursuivre la pratique contestée ainsi que la réparation du préjudice qui en a résulté pour lui<sup>25</sup>. Enfin et sur le plan pénal, quiconque contrevient intentionnellement aux dispositions sur la publicité pour les médicaments est passible des arrêts ou d'une amende de Fr. 50'000 au plus (art. 87 al. 1 let. c LPTh).

En pratique, l'examen de la conformité des publicités destinées aux professionnels dans les revues médicales helvétiques dépasse le cadre de cet avis. Tous les jugements de la Commission n'étaient pas rendus publics. Même lorsque le jugement de la CORE PT était rendu public, il ne mentionnait pas le nom de l'entreprise concernée. L'identité de celle-ci pouvait toutefois être inférée à partir des indications relatives au médicament qui figurent dans le texte du jugement. Quant aux décisions de Swissmedic en matière de publicité, elles ne sont jamais rendues publiques, même sous forme anonymisée.

Et, même si les tribunaux sont de plus en plus souvent appelés à trancher, le nombre d'entreprises qui poursuivent cette voie juridique ne représente qu'une minorité d'affaires traitées. La procédure du Code pharmaceutique a la primauté sur la procédure de Swissmedic ou voie judiciaire.

Il faut préciser que les publicités pour des médicaments réalisées auprès des professionnels de santé ne sont pas soumises à une autorisation préalable, mais sont contrôlées après leur publication, parfois après qu'elles n'aient plus cours.

## 2.5. LA LOI SUR LA TRANSPARENCE ET L'INSTITUT SUISSE DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES

Afin de promouvoir la transparence quant à la mission, l'organisation et l'activité de l'administration, la **Loi sur la transparence**<sup>37</sup>(LTrans) contribue à l'information du public en garantissant l'accès aux documents officiels (art.1 LTrans).

Par document officiel au sens de la LTrans, on entend toute information qui a été enregistrée sur un quelconque support, qui est détenue par l'autorité dont elle émane ou à laquelle elle a été communiquée et qui concerne l'accomplissement d'une tâche publique (art. 5 al.1 LTrans).

En principe, toute personne a le droit de consulter des documents officiels et d'obtenir des renseignements sur leur contenu de la part des autorités (art. 6 al. 1 LTrans). Ce principe vaut pour les documents de l'administration fédérale, des organismes et personnes de droit public ou de droit privé extérieurs à l'administration fédérale, dans la mesure où ils édictent des actes ou rendent en première instance des décisions au sens de l'art. 5 PA33, et des Services du Parlement (art.2 al.1 LTrans).

L'Institut suisse des produits thérapeutiques est un établissement de droit public, doté de la personnalité juridique (art. 68 al.2 LPTh), auquel le Conseil fédéral attribue un mandat de prestations (art. 70 al.1 LPTh). Il accomplit les tâches qui lui sont légalement assignées et celles que le Conseil fédéral lui assigne dans le cadre du mandat de prestations (art.69 al.1 LPTh). Il exécute, avec la Confédération, les tâches qui sont attribuées par la LPTh à la Confédération (art.82 al.1, 1<sup>ère</sup> phrase). A ce titre, il peut notamment participer à la préparation d'actes législatifs touchant le domaine des produits thérapeutiques (art. 69 al. 3 LPTh) et édicter des dispositions d'exécution (art. 82 al.2 LPTh). Il est également compétent pour autoriser la mise sur le marché des médicaments (art. 9 LPTh). Il accomplit ainsi une tâche publique et est de ce fait une personne de droit public extérieure à l'administration fédérale, qui édicte des actes et rend en première instance des décisions au sens de l'art. 5 PA (art.2 al.1 LTrans). A priori, la LTrans est donc



applicable aux documents qui ont été communiqués à l'Institut par les promoteurs de médicaments pour fonder une autorisation de mise sur le marché.

Plusieurs éléments permettent toutefois d'affirmer que tel n'est pas le cas. D'abord, le droit d'accès peut être limité, différé ou refusé, lorsque l'accès à un document officiel peut révéler des secrets professionnels, d'affaires ou de fabrication (art.7 let.g LTrans) ou peut avoir pour effet de divulguer des informations fournies librement par un tiers à une autorité qui en a garanti le secret (art.7 let.h LTrans).

Ainsi, bien que l'Institut sur les produits thérapeutiques soit effectivement un organe de la Confédération, l'accès aux données qu'il traite est extrêmement limité et soumis à des conditions très strictes. Or, la divulgation des résultats d'essais cliniques tombe sous le coup de l'une de ces restrictions au moins. Ceci dit que les résultats des essais cliniques qui infirment l'hypothèse des auteurs ne sont presque jamais publiés et justement, ce sont ces données que Swissmedic refuse de divulguer sous prétexte de la violation dudit art.7 let.g LTrans. Ainsi, aujourd'hui le médecin qui cherche à vérifier le bien-fondé d'une affirmation promotionnelle, dans plupart des cas n'y parviendrait probablement jamais. La Suisse préfère protéger les données des entreprises nonobstant les impératifs de transparence de l'administration et de l'industrie.

Au niveau international, afin de prouver que l'industrie pharmaceutique attache grande importance à la transparence, en septembre 2005, l'IFPMA a lancé son Portail d'Essais Cliniques. C'est le premier moteur de recherche sur Internet construit spécifiquement pour se relier à l'information en ligne que diffuse l'industrie pharmaceutique innovante sur les essais cliniques qu'elle réalise dans le monde entier<sup>38</sup>.

## 2.6. CODE PHARMACEUTIQUE DE LA SSCI (SSCI-CP)

En parallèle, la Société suisse des industries chimiques (SSCI) a édité son Code pharmaceutique<sup>26</sup> contenant plusieurs recommandations et avis qui traitent en particulier la publicité destinée aux professionnels.

- recommandation n° 2 : Différencier clairement les médicaments des produits alimentaires dans la publicité pour les médicaments, destinée aux professionnels<sup>27</sup> ;
- recommandation n° 3 : Choix de la procédure en cas de violation présumée du Code pharmaceutique par un concurrent<sup>28</sup> ;
- réponses à des questions d'interprétation n° 2 : Preuves des affirmations de la publicité pour les médicaments, destinée aux professionnels<sup>29</sup> ;
- réponses à des questions d'interprétation n° 3 : Comparaisons dans la publicité destinée aux professionnels<sup>30</sup>
- réponses à des questions d'interprétation n° 4: Séparation des textes rédactionnels et de la publicité dans les médias destinés aux professionnels<sup>31</sup> ;
- réponses à des questions d'interprétation n° 5 : Référence aux essais cliniques, à la littérature médicale ou à d'autres données dans la publicité pour les médicaments destinée aux professionnels<sup>32</sup>.

Alors que l'OPMéd autorise Swissmedic à prendre des mesures de police sanitaire pour préserver la santé publique des conséquences des transgressions de la loi et de l'ordonnance, le but des règles du Code pharmaceutique concernant la publicité destinée aux professionnels relève de la législation sur la concurrence déloyale.

Même si l'industrie Suisse fait partie de l'EPFIA et de l'IFPMA, elle a choisi de cultiver sa propre version des sanctions auto-réglementaires, résolument à part de celles exigées par les associations européennes et internationales. L'industrie suisse ne veut pas, n'en voit pas la nécessité et préfère se limiter à d'éventuelles sanctions étatiques (par le biais des autorités publiques administratives, pénales ou civiles)<sup>33</sup>.

Autrement dit, le code applicable à l'industrie pharmaceutique suisse ne prévoit aucune sanction en cas de violation de ces règles si la société qui a enfreint les règles s'engage simplement par écrit à cesser son comportement fautif<sup>34</sup>.

Egalement, le code ne prévoit pas non plus la publication de la décision constatant la violation.

Le rapport du secrétariat de la SSCI n'explique pas pourquoi la « vieille pratique » de la procédure de conciliation serait aussi efficace qu'une publication.

Egalement, la non-publication de décisions du secrétariat empêche tout contrôle par des tiers de l'interprétation que fait le secrétariat du Code. Comme il n'existe pas de procédure d'appel à une instance supérieure, le secrétariat tranche en seul ressort. Il est évident qu'un tel procédé est contraire à la pratique des associations européennes et internationales qui imposent au minimum une instance d'appel ainsi que le contrôle implicite (par le biais de la publication obligatoire) par tout tiers concerné<sup>35,36</sup>.

Et seulement, si la société refuse de rectifier sa pratique jugée non conforme dans le délai imparti ou si elle ne se conforme pas à la déclaration selon chiffre 452.6 ou 453.1, le secrétariat peut dénoncer l'entreprise fautive auprès de Swissmedic. Celui-ci, à son tour, pourrait, éventuellement, intenter une procédure aboutissant peut être, à une amende. Il est utile de préciser que la procédure dans les lesdits cas est très longue et coûteuse et qu'à la fin, les décisions de Swissmedic n'aboutissent pas à une publication non plus.

La procédure prévue par le Code pharmaceutique est beaucoup plus simple, rapide, sensiblement moins coûteuse que la voie judiciaire, et d'une part moins contraignante. C'est pour ces raisons que les entreprises pharmaceutiques optent plutôt pour cette procédure que de dénoncer un concurrent à Swissmedic ou encore, de l'assigner devant un juge pour non-respect de la LCD.

### 3 MÉTHODE

J'ai relevé tous les messages publicitaires concernant cinq groupes thérapeutiques (anti - arthrosiques/ostéoporose, antidépresseurs, anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), antihypertenseurs et hypolipidémies) parus en 2007 dans quatre journaux destinés aux médecins afin de vérifier en quelle mesure ces messages sont fondés sur les preuves de l'EBM et la base légale, et s'ils sont supportés par références bibliographiques mentionnées.

Tous les messages publicitaires étaient accompagnés des références bibliographiques (excepté : les publicités de marque et les publicités de rappel) et la distinction avec les textes rédactionnels était claire.

Etant donné que les communiqués de presse ne sont pas juridiquement considérés comme publicité je ne les ai pas pris en considération. Tout de même je me permets de relever que 186 communiqués de presse publiés sur page entière et 33 sur demi-page présentaient des résultats des essais cliniques montrant la supériorité de l'efficacité du médicament du fabriquant par rapport au médicament concurrent.

Les quatre journaux sélectionnés sont des journaux médicaux Suisses majoritairement lus par les praticiens ; deux d'entre eux sont édités par la Fédération des Médecins Suisse elle même; certains sont accrédités pour la formation continue ; certains sont peer-reviewed et d'autres non peer-reviewed, mais ils sont tous majoritairement financés par l'industrie pharmaceutique :

- *Revue Médicale Suisse* (**RMS** : Revue officielle de la Société Suisse de Médecine Interne, reconnue pour la formation continue par la Société Suisse de Médecine Interne et par la Société Suisse de Médecine Générale)
- *Forum Médical Suisse* (**FMS** : Journal officiel de formation continue de la Société Suisse de Médecine Interne), édité par Fédération des Médecins Suisse
- *Revue Suisse de la Médecine* (**Praxis** : Journal officiel de formation continue de la Société Suisse de Médecine Interne et par la Société Suisse de Médecine générale)
- *Bulletin des Médecins Suisse* (**BMS**), édité par la Fédération des Médecins Suisse et représente la voie politique de la FMH.

Dans un premier temps, j'ai fait la description des journaux choisis pour l'analyse et j'ai calculé le nombre de pages publicitaires par rapport au nombre total de pages pour chaque journal.

**Tableau 1 : Description des journaux sélectionnés**

| nom du journal   | <i>Revue Suisse de la médecine (Praxis)</i>                        | <i>Bulletin des médecins Suisse (BMS)</i>   | <i>Forum médical Suisse (FMS)</i>   | <i>Revue médicale Suisse (RMS)</i>                                 |
|--|--|---|---|--|
| nb. d'éditions /année  | 52   | 52  | 52+1S*  | 52+2S*   |
| nb. de tirages/édition   | 32'000   | 33'000  | 33'000  | 7'000 à 10'000**   |
| financement  | Industrie pharmaceutique (publicité) abonnements payants pour tous | Industrie pharmaceutique (publicité) abonnements gratuits pour membre FMH autrement payants | Industrie pharmaceutique (publicité) abonnements gratuits pour membre FMH autrement payants | Industrie pharmaceutique (publicité) abonnements payants pour tous |
| indexé dans  | <b>Medline/IndexMedicus; Embase/ExerptaMedica</b>                  | /   | /   | <b>Medline; EMCare Scopus</b>                                      |
| peer reviewed  | oui  | non   | oui   | non  |
| nb. de pages/année   | 2084   | 2190  | 1045  | 2928   |
| nb. de 1/1 pages publicitaires/année   | 222(10,6%)‡  | 756(43,5%)‡   | 338(32,3%)‡   | 964(33%)‡  |
| nb. de 1/2 pages publicitaires/année rapporté sur pages entières   | 20,5(1%)‡  | 51,5(2,4%)‡   | 11 (1,05%)‡   | 113 (3,8%)‡  |
| nb. de 1/4 pages publicitaires/année rapporté sur pages entières   | 4,5(0,2%)‡   | 3,75 (0,2%)‡  | 4,75(0,5%)‡   | 14,25(0,5%)‡   |
| nb. de pages publicitaires   | <b>247 (11,8%)‡</b>  | <b>811,25 (37%)‡</b>  | <b>353,75 (33,8%)‡</b>  | <b>1091,25 (37,3%)‡</b>  |
| *S = supplément<br>** = pour des numéros spéciaux<br>‡ = Pourcentage par rapport au nombre total de pages du journal |  |   |   |  |

Avec un total de 8247 pages éditées dans les quatre journaux, 2503,25 pages étaient consacrées à la publicité (ce qui représente 30,35%).

La répartition parmi les journaux était la suivante:

- dans **Praxis** 11,8% du nombre total des pages est consacré à la publicité ;
- dans **BMS** 37% du nombre total des pages est consacré à la publicité ;
- dans **FMS** 33,8% du nombre total des pages est consacré à la publicité ;
- dans **RMS** 37,3% du nombre total des pages est consacré à la publicité.

Ensuite, j'ai calculé le pourcentage de pages publicitaires de chacun des cinq groupes thérapeutiques pris en compte pour l'évaluation par rapport au nombre total de pages publicitaires pour chaque journal (tableau représentatif n°2).

**Tableau 2 : tableau récapitulatif du nombre de pages publicitaires pour chaque groupe thérapeutique choisi**

|                                    | nom du journal   | <i>Revue Suisse de la médecine (Praxis)</i> | <i>Bulletin des médecins Suisse (BMS)</i> | <i>Forum médical Suisse (FMS)</i> | <i>Revue médicale Suisse (RMS)</i> |
|------------------------------------|--|---|---|-----------------------------------|------------------------------------|
| Anti-arthrosiques /ostéoporosiques | nb. de 1/1pages publicitaires/année                              | 13 (5,3%) <sup>Δ</sup>                      | 77 (10,2%) <sup>Δ</sup>                   | 33 (9,8%) <sup>Δ</sup>            | 101 (10,5%) <sup>Δ</sup>           |
|                                    | nb. de 1/2 pages publicitaires/année rapporté sur pages entières | /   | /   | /                                 | /                                  |
|                                    | nb.de 1/4 pages publicitaires/année rapporté sur pages entières  | /   | /   | /                                 | /                                  |
| Antidépresseurs                    | nb. de 1/1pages publicitaires/année                              | 10 (4,5%) <sup>Δ</sup>                      | 88 (11,6%) <sup>Δ</sup>                   | 32 (9,6%) <sup>Δ</sup>            | 125 (13%) <sup>Δ</sup>             |
|                                    | nb. de 1/2 pages publicitaires/année rapporté sur pages entières | 2,5 (1%) <sup>Δ</sup>                       | 7,5 (1%) <sup>Δ</sup>                     | /                                 | 14 (1,3%) <sup>Δ</sup>             |
|                                    | nb.de 1/4 pages publicitaires/année rapporté sur pages entières  | /   | /   | /                                 | /                                  |
| Antihypertenseurs                  | nb. de 1/1pages publicitaires/année                              | 45 (20,2%) <sup>Δ</sup>                     | 157 (20,5%) <sup>Δ</sup>                  | 71 (21%) <sup>Δ</sup>             | 221 (23%) <sup>Δ</sup>             |
|                                    | nb. de 1/2 pages publicitaires/année rapporté sur pages entières | 8 (3,3%) <sup>Δ</sup>                       | 3,5 (0,5%) <sup>Δ</sup>                   | 4,5 (1,3%) <sup>Δ</sup>           | 21 (2%) <sup>Δ</sup>               |
|                                    | nb.de 1/4 pages publicitaires/année rapporté sur pages entières  | /   | /   | /                                 | /                                  |
| AINS                               | nb. de 1/1pages publicitaires/année                              | 10 (4,5%) <sup>Δ</sup>                      | 68 (9%) <sup>Δ</sup>                      | 52 (15,3%) <sup>Δ</sup>           | 117 (12,1%) <sup>Δ</sup>           |
|                                    | nb. de 1/2 pages publicitaires/année rapporté sur pages entières | 7,5 (3%) <sup>Δ</sup>                       | 8,5 (1%) <sup>Δ</sup>                     | /                                 | 22,5 (2%) <sup>Δ</sup>             |
|                                    | nb.de 1/4 pages publicitaires/année rapporté sur pages entières  | /   | 0,75(0,1%) <sup>Δ</sup>                   | /                                 | 2,5 (0,2%) <sup>Δ</sup>            |
| Hypolipémiants Acomplia incuse     | nb. de 1/1pages publicitaires/année                              | 57 (25,7%) <sup>Δ</sup>                     | 128 (17%) <sup>Δ</sup>                    | 52 (15,4%) <sup>Δ</sup>           | 225 (26,3%) <sup>Δ</sup>           |
|                                    | nb. de 1/2 pages publicitaires/année rapporté sur pages entières | 5,5 (2,2%) <sup>Δ</sup>                     | 2 (0,3%) <sup>Δ</sup>                     | /                                 | 11 (1%) <sup>Δ</sup>               |
|                                    | nb.de 1/4 pages publicitaires/année rapporté sur pages entières  | /   | /   | /                                 | /                                  |
|                                    | <b>nb. total de pages publicitaires</b>                          | <b>158,5 (64,2%)<sup>Δ</sup></b>            | <b>540,25 (66,6%)<sup>Δ</sup></b>         | <b>244,5 (69,1%)<sup>Δ</sup></b>  | <b>860 (78,8%)<sup>Δ</sup></b>     |

Δ = Pourcentage par rapport au nombre total de pages publicitaires dans chaque journal

Selon l'analyse, il ressort que l'ensemble de pages publicitaires pour les cinq groupes thérapeutiques choisis représente :

- 64,2% par rapport au nombre total de pages publicitaires éditées dans **Praxis** ;
- 66,6% par rapport au nombre total de pages publicitaires éditées dans **BMS** ;
- 69,1% par rapport au nombre total de pages publicitaires éditées dans **FMS** ;
- 78,8% par rapport au nombre total de pages publicitaires éditées dans **RMS** ;

Par la suite, j'ai calculé le pourcentage de pages (entière, demie et quart de page) de chaque groupe thérapeutique par rapport au nombre total de pages publicitaires éditées dans les quatre journaux (tableau représentatif n°3).

| <b>Tableau 3 : présentation du pourcentage des pages publicitaires pour chaque groupe thérapeutique dans les quatre journaux</b> |                                      |                                |                                |                                   |                                  |                                  |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|  | <b>Antiarthrosiques /ostéoporose</b> | <b>Antidépresseurs</b>         | <b>Antihypertenseurs</b>       | <b>AINS</b>                       | <b>Hypolipémiants</b>            | <b>Total</b>                     |
| <b>nb. de 1/1pages publicitaires/année</b>   | 224 (9%) <sup>f</sup>                | 255 (10,2%) <sup>f</sup>       | 494 (19,7%) <sup>f</sup>       | 247 (9,9%) <sup>f</sup>           | 462 (18,5%) <sup>f</sup>         | 1682 ((67,2%) <sup>f</sup>       |
| <b>nb. de 1/2 pages publicitaires/année rapporté sur pages entières</b>  | /                                    | 24 (1%) <sup>f</sup>           | 37 (1,4%) <sup>f</sup>         | 38,5 (1,5%) <sup>f</sup>          | 18,5 (0,7%) <sup>f</sup>         | 118 (4,7%) <sup>f</sup>          |
| <b>nb.de 1/4 pages publicitaires/année rapporté sur pages entières</b>   | /                                    | /                              | /                              | 3,25(0,1%) <sup>f</sup>           | /                                | 3,25(0,1%) <sup>f</sup>          |
| <b>Total de pages publicitaires</b>  | <b>224 (9%)<sup>f</sup></b>          | <b>279 (11,2%)<sup>f</sup></b> | <b>531 (21,2%)<sup>f</sup></b> | <b>288,75 (11,5%)<sup>f</sup></b> | <b>480,5 (19,2%)<sup>f</sup></b> | <b>1803,25 (72%)<sup>f</sup></b> |
| <b>f = Pourcentage par rapport au nombre total de pages publicitaires dans les quatre journaux</b>                               |                                      |                                |                                |                                   |                                  |                                  |

Les résultats montrent que le nombre de pages publicitaires par rapport au nombre total de pages publicitaires dans les quatre journaux représente :

- 9% pour le groupe des anti-arthrosiques/ostéoporose ;
- 11,2% pour le groupe des antidépresseurs
- 21,2% pour le groupe antihypertenseurs
- 11,5 % pour le groupe des AINS
- 19,2 % pour le groupe des hypolipémiants

A la fin, j'ai identifié les différents types de publicité pour chaque groupe de médicaments :

- pour le groupe des anti- arthrosiques/ostéoporose : 6 différents types de publicité concernant 7 médicaments: Aclasta<sup>TM</sup> ; Actonel<sup>TM</sup> ; Bonviva<sup>TM</sup> ; Condrosulf<sup>TM</sup> ; Fosamax<sup>TM</sup> /Fosavance<sup>TM</sup> ; Structum<sup>TM</sup> ;
- pour le groupe des antidépresseurs : 13 différents types de publicité concernant 11 médicaments: Buspar<sup>TM</sup> ; Ciprallex<sup>TM</sup> (avec 2 types de publicité de rappel) ; Citalopram<sup>TM</sup> ; Cymbalta<sup>TM</sup> ; Efexor<sup>TM</sup> ; Fluoxétine<sup>TM</sup>-Mepha (publicité de rappel) ; Remeron<sup>TM</sup> ; Surmontil<sup>TM</sup> ; Trittico<sup>TM</sup> ; page des antidépresseurs Streuli (Citalopram<sup>TM</sup> ; Fluoxétine<sup>TM</sup> ; Paroxetop<sup>TM</sup> ; Sertragen<sup>TM</sup> :( publicité de marque) et Solévita forte<sup>TM</sup> ;
- pour le groupe des antihypertenseurs : 17 différents types de publicité concernant 16 médicaments : Aprovel<sup>TM</sup>/Co-Aprovel<sup>TM</sup>(publicité de marque); Atacand<sup>TM</sup> ; Blopress<sup>TM</sup>/Blopress plus<sup>TM</sup> ; Cosaar<sup>TM</sup>/Cosaar plus<sup>TM</sup> (2 types de publicité) ; Diovan<sup>TM</sup>/Co-Diovan<sup>TM</sup> ; Eprotan<sup>TM</sup> ; Exforge<sup>TM</sup> ; Kinzal<sup>TM</sup>/Kinzal plus<sup>TM</sup> ; Micardis<sup>TM</sup>/Micardis plus<sup>TM</sup> ; Nébilet<sup>TM</sup> ; Norvasc<sup>TM</sup> ; Physiotens<sup>TM</sup> ; Preterax<sup>TM</sup> ; Teveteen<sup>TM</sup> ; Votum<sup>TM</sup> et Zanidip<sup>TM</sup> ;
- pour le groupe des AINS : 6 différents types de publicité publiés sur la page entière concernant 5 médicaments : Aulin<sup>TM</sup> ; Célebrex<sup>TM</sup> ; Nisulid<sup>TM</sup> ; Tilor/Tlur retard<sup>TM</sup> ; Voltfast<sup>TM</sup> (2 différents types de publicité) ; ainsi que 2 types de publicité publiés sur une demi page (pour Aspirin<sup>TM</sup> : la publicité de rappel, et pour Voltaflex<sup>TM</sup>/Voltfast<sup>TM</sup>) ;

- pour le groupe des hypolipémiants : 8 différents types de publicité pour 8 médicaments : Acomplia™ ; Caduet™ ; Crestor™ ; Ezetol™ ; Inégy™ ; Lescol™ ; Lipanthyl™ ; Sortis™ ;

Le même message publicitaire publié soit sur une page, soit sur une demi ou un quart de page est considéré comme un type de publicité.

Tous les messages énoncés concernant lesdites groupes thérapeutiques sont évalués quant à leur adéquation avec :

**1. les normes législatives en vigueur :** une énonciation est jugée conforme si elle respecte toutes les dispositions réglementaires (la base juridique afférente est l'ordonnance sur la publicité pour les médicaments OPMéd). L'énonciation est jugée non-conforme si elle enfreint au moins une directive ladite ordonnance (à l'exception de l'art.5 al.5OPMéd concernant des essais cliniques). De même, vu la difficulté et la complexité de vérification si chaque étude citée à l'appui d'une affirmation a effectivement avait été conduite conformément aux Bonnes Pratiques des Essais Cliniques (BPEC) exigées par la LPT art.53ff, l'ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques (OClin art.4) et ICH Guideline for Good Clinical Practice-E6(R1), j'ai considéré toutes les études comme conformes aux normes législatives (même celles avec une manifestation piètre méthodologie). Quant aux directives concernant la lisibilité des informations professionnelles (la mise en page, la taille et le nombre de caractères par ligne et leur contraste avec l'arrière plan), la loi ne formule aucune exigence et les recommandations de CP-SSIC sont plutôt vagues. Tout de même, à titre informatif, j'ai fait une appréciation de lisibilité de ces informations en appliquant des critères d'ABPI.

**2. les évidences basées sur les preuves de l'EBM :** de cette évaluation sont exclues les publicités de rappel, les publicités de marque ainsi que les messages publicitaires ne portant que sur la comparaison des prix. De ce fait, dans cette analyse sont inclus :

- 6 types de publicité pour le groupe des anti arthrosiques /ostéoporose;
- 9 types de publicité pour le groupe des antidépresseurs ;
- 15 types de publicité pour le groupe des antihypertenseurs ;
- 4 types de publicité pour le groupe des AINS ;
- 8 types de publicité pour le groupe des hypolipémiants .

Pour chaque message publicitaire une vérification est faite pour voir si elle est vraiment basée sur des preuves scientifiquement reconnues (références prises dans : *Cochrane Library ( All EBM Reviews - Cochrane DSR, ACP Journal Club, DARE, CCTR, CMR, HTA, and NHSEED)* ; *NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* ; *Médlne / PubMéd* ; *Embase/ Excerpta medica* ; *Revue Prescrire* ; <http://www.minerva-emb.be/3k> ; <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp> ; <http://machaon.fmed.ulaval.ca/medecine/cetp> ; <http://clinicaltrials.gov> .

De cette base de données seuls les révisions faites par des experts, des résultats des méta-analyses ou des études randomisées en double aveugle, non financés par l'industrie pharmaceutique sont pris en considération.

Les messages publicitaires incluant des termes comparatifs (comparaisons faites vis-à-vis du concurrent ou un placebo), ou « (plus/aussi) efficace » sont rapportés sur les outcomes prouvés (end points primaires et secondaires incluant des événements récurrents) ; « (plus/aussi) » ou sont rapportés sur la réduction des effets secondaires.

**3. les références bibliographiques :** l'énonciation est jugée comme étant supportée par référence bibliographique si elle pouvait être clairement déduite de celle-ci même si la référence comporte une étude de très faible qualité, si elle fait partie d'une conférence ou l'extrait d'un congrès jamais publiés (mais que j'ai pu obtenir sur demande). L'énonciation est jugée fautive si elle dérive clairement de la référence ou si elle ne pouvait nullement en être déduite. L'énonciation est jugée sans rapport avec la référence d'une étude si le groupe pris dans l'étude diffère significativement par rapport au groupe auquel s'adresse la publicité ou si l'étude porte carrément sur un autre topique.

Pour chaque message publicitaire, j'ai décrit la référence bibliographique et j'ai indiqué le nom du journal qui l'a publié ; pour de essais cliniques, j'ai également recueilli des données concernant son design (randomisé, open label, cohorte, autre) et la source de financement si possible (l'industrie pharmaceutique, les organisations indépendantes, autre).

Toute énonciation qui ne correspondait pas aux critères déterminés a été citée et la raison de sa déviation en a été décrite.

Ensuite, j'ai classé les slogans promotionnels selon leurs caractéristiques de discordance aux paramètres choisis et j'ai calculée la proportion de chaque type de slogan par rapport aux nombre de messages publicitaires du même groupe thérapeutique.

## 4 RÉSULTATS

| Tableau n° 4 : Tableau représentatif de la publicité non- conforme des anti- arthrosiques / ostéoporose |   |                            |   |   |                     |   |  |  |   |
|---|---|----------------------------|---|---|---------------------|---|--|--|---|
| Nom du médicament <sup>TM</sup> et DCI*   | Effet thérapeutique est présenté en fonction de |                            | Effet indésirable et/ou contre-indication présentés | Mention de la référence bibliographique | Lisibilité de l'IP† | Énonciation non conforme                | Référence de l'énonciation non conforme  | Raison de non conformité   | Donnée EMB  |
|   | réduction du risque relatif                     | réduction du risque absolu |   |   |                     |   |  |  |   |
| Condrosul <sup>TM</sup> chondroïtine sulfate* (CS)<br>FMS n°35<br>RMS 103                               | non   | non                        | oui   | oui                                     | oui                 | « arrête la progression de l'arthrose » | Arthritis & rheumatism 2005; vol.52; n°3; pp 779-786: Chondroïtis 4 and 6 sulfate in Osteoarthritis of the knee; Vignon E. et al. financement : fabricant (Ibsa) | <p>Ladite étude ne mentionne pas que « condrosulf® arrête la progression de l'arthrose mais : ” while there was no significant symptomatic effect in this study, long term treatment with CS may retard radiographic progression in patients with Osteoarthritis of the knee ;however, the clinical relevance of the observed structural results has to be further evaluated...”</p> | <p><b>Clin. Evid. ; 2006 ;15 ;1684-700 ;</b> Chard J et al ; Osteoarthritis (OA)of the Knee : financement :interne<br/>« this study shows that CS may be efficient in the treatment of OA.. »<br/><b>BMJ Clin Evid; 47 Musculoskeletal disorders:</b>Osteoarthritis of the knee: up dated treatment<br/>Scott D.and Kowalczyk A<br/>“ .CS seems to be a safe treatment, but with only marginal improvement in structural symptoms forOA of the knee(very low-quality evidence).”<br/><b>Arch Intern Med; 2003; vol 163; pp 1514-1522;</b><br/>Richy F et al : Structural and symptomatic Efficacy of Glucosamine and Chondroitin in Knee Osteoarthritis: “<br/>financement :authors have no relevant financial interest<br/>..our study demonstrates the structural efficacy of</p> |

|   |     |     |     |     |     |  |   |   |  |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|--|---|---|--|
| <p><b>Structum™<br/>chondroïtine<br/>sulfate*(CS)</b><br/>BMS n°9..<br/>RMS n°103,138</p> | non | non | oui | oui | oui | <p>« diminution de la douleur »<br/>« diminution de la consommation d'AINS »</p> | <p><b>Rev Rhum Mal Osteoartic 1992 ; 59(7-9) ; pp 466-72</b><br/>Charlot J et al...<br/>Chondroïtine sulfate in the treatment of gonarthrosis and coxarthrosis:5months result of a multicenter, double-blind controlled, prospective study using placebo<br/>Financement: fabricant (RobaPharm)</p>   | <p>En effet, l'étude confirme les énonciations, tout en omettant de préciser que la réponse au placebo était de 60,1 % et au CS de 65,4% et que la dose utilisée (2000mg /jour pendant 3 mois, ne correspond pas au dosage recommandé par FDA, EMEA et Swissmedic..</p> | <p>CS..however further studies are needed to investigate the relationship among time, dose patient baseline characteristics, and structural efficacy for an accurate, disease-modifying characterization of CS...»</p> |
|   |     |     |     |     |     |  | <p><b>N Engl J Med 2006 ; vol 354; pp. 795-808 ; Do Clegg et al: Glucosamine et /ou chondroïtine pour la gonarthrose (GAIT study); financement : National Institutes of Health E-U</b><br/>« .. CS did not reduce pain effectively in the overall group of patients with OA of the knee.. »<br/><b>Minerva 2007 ; 6(9) ; pp 140-141</b> Chondroïtine et gonarthrose ou coxarthrose ; « .. cette méta-analyse est rigoureuse et montre l'absence de preuve que l'administration de CS (orale ou intramusculaire) en cas de gonarthrose ou de coxarthrose soulage la douleur.. »<br/><b>Presrire 2007 ; 27 (285); pp 530 :</b> ».essais comparatif confirme que CS et glucosamine ne sont pas plus efficaces que le placebo dans le traitement de l'arthrose du genou...»<br/><b>Evid Based Med 2006; 11 ; pp 115 ;</b> Baimé J et al. Glucosamine and chondroïtine sulfate did not improve pain in OA f the knee<br/>Financement: National centre for complementary and alternative medicine and National Institute of</p> |   |  |



|   |   |  |   |   |  |  |  |  |  |
|---|---|--|---|---|--|--|--|--|--|
| <p>Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases<br/> “..in patients with OA of the knee, CS did not differ from placebo for pain relief..”</p> | <p><b>Ann of the New York Acad of Sciences 2007; 1117 (1); pp209-257;</b><br/> Graham R et al.<br/> Bisphosphonates. An Update on Mechanisms of Action and how These Relate to Clinical Efficacy<br/> “..an effect appears only to be true for vertebral fractures and apparently not to be the case for reduction of hip fractures...”</p> <p><b>Prescrire 2008 ; 28(292)</b><br/> <b>pp89</b> : « .. l'incidence de fractures vertébrales a été statistiquement réduite, mais pas celle de fractures de hanche... »</p> <p><b>Minerva 2007 ; 6(9) ; pp132-133</b>(analyse de l'étude dans la référence bibliographique)<br/> Acide zoléndronique pour l'ostéoporose post ménopausé<br/> « ... acide zoléndronique apporte une réduction du risque de fractures, principalement des vertèbres... faiblesses de l'étude : un échantillon trop faible pour une puissance suffisante; ne permet pas d'établir une différence entre prévention primaire et secondaire ; le suivi de 3ans est également limité ;<br/> l'évolution du risque fractura ire après l'arrêt du</p> | <p>L'étude dans la bibliographie supporte l'énoncé</p> | <p><b>N.Engl J Med 2007; 356 ; pp 1809-22 ;BlackD et al .</b><br/> Once Yearly Zolendronic acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis<br/> Financement: fabricant (Novartis)<br/> Donnée Minerva: "le sponsor est appliqué à tous les niveaux de l'étude : protocole, exécution, collecte et interprétation des résultats et publication</p> | <p>« une perfusion par an pour une forte ostéoprotection »<br/> « 70% réduction du risque de fractures vertébrales<br/> 41% réduction du risque de fractures du col du fémur<br/> 25% réduction du risque de fractures non vertébrales (par rapport au placebo) »</p> |  |  |  |  |  |
| <p><b>Aclasta™ zolendronate*</b><br/> FMS n°49<br/> BMS 4,51,52..</p>   |   |  |   |   |  |  |  |  |  |
|   |   |  |   |   |  |  |  |  |  |
|   |   |  |   |   |  |  |  |  |  |
|   |   |  |   |   |  |  |  |  |  |
|   |   |  |   |   |  |  |  |  |  |
|   |   |  |   |   |  |  |  |  |  |
|   |   |  |   |   |  |  |  |  |  |

|   |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|
| <p><b>Bonviva™</b><br/> <b>ibandronate*</b><br/> BMS n°16,26,44<br/> RMS 103, 105,<br/> 107,115..</p> | non | non | non | oui | oui | <p>« Bonviva<br/> Forte efficacité »<br/> (énonciation inclue les 2<br/> formes, orale et injectable )</p> | <p><b>J Bone Min Res 2004 ;<br/> 19(8) ; pp 1241-49 ;</b><br/> Chesnut CH et al<br/> Effects of Oral<br/> Ibandronate Administred<br/> Daily or Intermittently on<br/> Fracture Risk in<br/> Postmenopausal<br/> Osteoporosis<br/> Financement: fabricant<br/> (Roche)</p> | <p>De l'étude présentée dans<br/> la référence<br/> bibliographique il est<br/> possible de déduire que<br/> l'ibandronate a une forte<br/> efficacité contre les<br/> fractures vertébrales (par<br/> rapport au placebo) « ..<br/> significant reduction in<br/> incident vertebral fracture<br/> risk by 62% (with oral daily<br/> ibandronate) and 50%<br/> (with intermittent<br/> ibandronate-20mg every</p> | <p>traitement n'est pas<br/> connue...les effets<br/> indésirables doivent<br/> certainement être pris en<br/> considération et limitent<br/> l'applicabilité clinique de<br/> zolendronate :<br/> l'augmentation notable,<br/> statistiquement significative<br/> de fibrillation auriculaire<br/> sévère ( fatale et non<br/> fatale) ; conjonctivites,<br/> insuffisance rénale...il n'est<br/> pas possible de préciser<br/> pour quels groupes de<br/> femmes, l'avantage du<br/> traitement serait<br/> significatif... »<br/> <b>Ann Intern Med 2008 ;<br/> 148(3) pp197-213</b><br/> McLean C et al.<br/> Systematic<br/> review :comparative<br/> effectiveness of treatment<br/> to prevent fractures in men<br/> and women with low bone<br/> density or osteoporosis<br/> financement: Research<br/> Support,US.Gov't.PHS<br/> " ... good evidence suggests<br/> that alendronate and<br/> risedronate prevent hip<br/> fractures more than<br/> placebo;the evidence for<br/> zoledronic acid was low..."</p> |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|

|  |     |     |     |     |     |  |  |  |   |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|---|
| <p><b>Fosamax™ alendronate*</b><br/>Praxis n°3<br/>FMS n° 3,6.<br/>BMS n° 3,12,<br/>116,123.<br/>RMS n°93, 103<br/>117,123..</p> | non | non | oui | oui | non | <p>« Fosamax™, puissance inégalee contre les fractures »</p> | <p>a) <b>J Clin Endocrinol Metab. 2000 ; 85 ; pp4118-4124</b><br/>Black D et al.<br/>Fracture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis : The Fracture Intervention Trial Financement: fabricant (MSD)<br/>b) <b>Endocrine Rev 2002; 23(4); pp 570-578;</b><br/>Crannney A et al.<br/>Summary of Meta-Analyses of Therapies for Postmenopausal Osteoporosis<br/>financement: non spécifié et je n'ai pas trouvé les données</p> | <p>a) Étant donné que l'étude dans la référence bibliographique porte sur l'efficacité du traitement d'alendronate soit sur les femmes ayant déjà eu une fracture vertébrale ou sur les femmes avec une ostéoporose, mais n'ayant jamais eu de fractures, il est difficile de déduire en quoi ou par rapport à quoi consiste cette puissance inégalee<br/>b) l'étude dans la référence bibliographique résume les efficacités des différents traitements, mais il n'est pas possible d'en déduire que Fosamax a puissance inégalee contre les fractures ; « when one considers the magnitude of effect on vertebral or non</p> | <p>fractures was observed at any time point...»<br/><b>Presire 2007 ; vol 27 (282) pp249:</b>Acide ibandronique ostéoporose: un comprimé par mois, mais des syndromes pseudo-grippaux<br/>« ..de nombreux dosages et rythmes de prise d'ibandronate par voie orale ont été évaluée dans l'ostéoporose, mais aucun essai versus un autre diphosphonate n'est disponible ...l'incidence des fractures vertébrales symptomatiques été statistiquement significative versus placebo, mais pour l'ensemble des fractures cliniques non vertébrales il n'y avait pas de différences statistiquement significative »</p> |
|  |     |     |     |     |     |  |  |  | <p>other day), was shown after 3 years..»</p>   |

|   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
|   |  |  |  |  |  |  |  |  | vertebral fractures, alendronate and risedronate have strong evidence of their efficacy. » | with alendronate compared with risedronate; this does not necessarily result in better antifracture efficacy, which is the goal of osteoporosis treatment...» |
| <p><b>DCI*=dénomination commune internationale</b></p> <p><b>PI†=information professionnelle</b> (critères basés sur les exigences de British Code of Practice (art. 4.1 legibility of prescribing informations : a) caractère des lettres ne doit pas être moins que 1mm ; b) sur une page de publicité une ligne ne doit pas avoir plus que 100 caractères avec des espaces incluses ; c) un contraste adéquate devrait exister entre les lettres et le fond- les lettres foncées sur fond clair est préféré ; d) le style des lettres doit être claire e) l'espace entre les lignes doit être adéquat pour donner une meilleure lisibilité ; f) s'il a une image, le texte ne doit pas tourner au tour ; g) il devrait avoir une marge adéquate entre le bord de la page et PI</p> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |

| Tableau n° 5 : Tableau représentatif de la publicité non- conforme des antidépresseurs                         |   |                            |   |   |                     |   |  |   |  |
|--|---|----------------------------|---|---|---------------------|---|--|---|--|
| Nom du médicament™ et DCI*   | Effet thérapeutique est présenté en fonction de |                            | Effet indésirable et/ou contre-indication présentés | Mention de la référence bibliographique | Lisibilité de l'IPT | Énonciation non conforme  | Référence de l'énonciation non conforme  | Raison de non conformité  | Donnée EMB   |
|  | réduction du risque relatif                     | réduction du risque absolu |   |   |                     |   |  |   |  |
| <b>Ciprallex™</b><br><b>escitalopram*</b><br>Praxis n°10<br>BMSn°25,..<br>RMS n°117, 125                       | non   | non                        | non   | Publicité de rappel                     | Publicité de rappel | « nouveau dès septembre 2007 »                                      | non  | <b>Non conforme à l'art. 5 al.6 OPMéd</b> qui stipule que tout message doit clairement exprimer en quoi consiste la nouveauté, or dans cette publicité il n'y a aucune déduction possible de savoir sur quoi elle se rapporte |  |
| <b>Ciprallex™</b><br><b>escitalopram*</b><br>Praxis n°10,24<br>FMS n°23,24<br>BMS n°25<br>RMS n°115,<br>123... | non   | non                        | oui   | non                                     | Publicité de rappel | « nouveau aussi en cas de TOC » (troubles obsessionnels compulsifs) | Aucune référence donnée pour cette « nouvelle indication » ?   | cette indication ne figure pas dans Compendium des médicaments Suisse 2008 pour Ciprallex ?   | <b>Expert.Rev. Neuroth. 2008 ; 8(3) pp :339-49</b><br>Zohar J,et al<br>Escitalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorders suggest "escitalopram is an important additional tool for the treatment of OCD" ...   |
| <b>Ciprallex™</b><br><b>escitalopram*</b><br>FMS n°23<br>RMS n°140...  | non   | non                        | oui   | oui                                     | oui                 | “double action sérotoninergique avec Ciprallex™ »                   | <b>Psychopharmacology, 2004 ;(174) Pp 163-176 ; SanchezC et al</b> Escitalopram versus citalopram, the surprising role of the R-enantiomer Financement: fabricant:Lundbeck | Reference donnée effectivement stipule que "escitalopram showed better efficacy than citalopram with higher response and remission rates, and faster time to symptoms relief"   | Beaucoup d'études montrent la supériorité de l'escitalopram sur citalopram, mais elles sont toutes financées par le fabricant<br><b>La revue Presrire (n°250 pp325-328)</b> conclut « qu'il n'apporte rien de nouveau »<br><b>BMJ Clin Evid (search and appraisal date 2006) :</b><br>Depression in adult (drug and other physical treatments 2007; 06:1003 Corrado Barbui, Rob Butler |

|   |     |     |     |     |     |  |   |   |   |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|--|---|---|---|
| <p><b>Remeron™</b><br/><b>mirtazapine*</b><br/>BMS n°14<br/>RMS n°104,<br/>116,125...</p> | non | non | oui | oui | oui | <p>« antidépresseur à action double » ou « en voie de rémission » sont des énonciations descriptives et plutôt vagues laissant libre imagination de chacun de découvrir leur signification</p> | <p><b>J. Clin. Psychopharm 2006 ;26(1) pp75-78</b><br/>Benkert O et al.<br/>Mirtazapine versus venlafaxine extended release<br/>Financement : fabricant : Organon</p> | <p>Par sa conclusion « mirtazapine has a faster onset of antidepressant efficacy than venlafaxine in patients with major depressive disorder, and that this effects is independent of its sleep-improving properties” on pourrait d’une part admettre que la référence <b>supporte</b> l’énociation</p> | <p>et al. conclut que ” ... (similarly designed RCT did not find statistically significant differences in any efficacy measure at study end between escitalopram and citalopram” ..</p> <p><b>BMJ Clin Evid (search and appraisal date 2006) :</b><br/>Depression in adults (drug and other physical treatments):<br/>2007;06:1003;Corrado Barbui,Rob Butler et al. met en évidence la faiblesse de cette étude : « The RCT found that the mean change in the baseline HAM-D total score on days 5-15 was greater in the mirtazapine group than in the venlafaxine group ;however, no significant differences were found at the end of the 6 week treatment phase. Otherwise resultants are difficult to interpret because the paper did not report the full dataset about primary efficacy outcome...”<br/><b>J. Clin. Psych. 2006 Vol 67 (3);pp : 421-4</b><br/>Laimer M. et al<br/>Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism:<br/>“mirtazapine was associated with highly significant increase in body weight (mean of 3kg during the observational period of 6weeks); body fat mass and leptin concentration.”<br/>Financement: österreichische Nationalbank and Medizinische Forschungs fonds Tirol n°90<br/><b>Presrire, 2007 n°288;</b></p> |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|--|---|---|---|

|   |     |     |     |     |     |   |   |   |  |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|---|--|
| <p><b>Cymbalta™ duloxétine*</b><br/>RMS n°93,<br/>98,102,106,<br/>110,114,125,<br/>128,131,134,<br/>137</p> | non | non | oui | oui | oui | non   | <p>« parce que la dépression est une souffrance »</p>   | <p><b>J. Clin. Psych. 2002 ; 63(4) :273-74</b> Stahl Met al. Does depression hurt?<br/><b>J. Clin. Psych. 2004;</b> Detke MJ et al. Duloxétine, 60 mg once daily, for major depressive disorders.a RCT<br/>Financement des deux études: fabricant :Lilly</p>                                    | <p><b>pp746</b> recommande la vigilance quant à l'emploi de mirtazapine à cause des cas rapportés de convulsion et de neutropénie</p>  |
| <p><b>Efexor™ER venlafaxine*</b><br/>BMS n°14,16<br/>RMS 102,104</p>  | non | oui | oui | oui | oui | <p>« avec Efexor™ER sans récède la 2<sup>ème</sup> année de traitement 92% de réponse et avec <b>fluoxétine 67%</b></p> | <p>notice: référence comporte une conférence présentée au »New Clinical Drug Evaluation Unit Annual Meeting », Boca Raton, Florida, Juin 12-15, 2006 ; mais étude PREVENT trouvés dans <b>J. Clin Psych.</b>2007 :vol 68 (7 )pp : 1014-1023 ; <b>J. Clin. Psych.</b> vol68 (8)pp :1246-56 ;</p> | <p><b>Biol.psych.2007 vol 62 (8) pp 1371-9</b> B.Keller et al : The prevention of recurrent Episodes of depression with Venlafaxine for 2 years (PREVENT) study: Outcomes from acute and continuation phases: RESULTS " At the acute treatment phase end point, response rates were 79% for</p> | <p><b>BMJ Clin Evid (search and appraisal date 2006) :</b><br/>Depression in adults(drug and other physical treatments):<br/>2007;06:1003;Corrado Barbui,Rob Butler et al. « Despite the evidence of marginally greater efficacy compared with other antidepressants the current</p> |





Tableau n° 6 : Tableau représentatif de la publicité non -conforme des antihypertenseurs

| Nom du médicament™ et DCI*  | Effet thérapeutique est présenté en fonction de |                            | Effet indésirable et/ou contre-indication présentés | Mention de la référence bibliographique | Lisibilité de l'IP† | Énonciation non conforme  | Référence de l'énonciation non conforme   | Raison de non conformité   | Donnée EMB   |
|---|---|----------------------------|---|---|---------------------|---|---|--|--|
|   | réduction du risque relatif                     | réduction du risque absolu |   |   |                     |   |   |  |  |
| <p><b>Cossar™</b><br/> <b>losartan*</b><br/>                     FMS n°<br/>                     12,18,22,33,39,<br/>                     48,49<br/>                     BMS<br/>                     n°9,17,19,25,37,<br/>                     40,42,46<br/>                     RMS<br/>                     n°98,101,102,<br/>                     108,109,111,113<br/>                     117,122,132 et<br/>                     suppl..1</p> | oui   | non                        | oui   | oui                                     | oui                 | <p>« le seul AIIA avec réduction prouvée du risque d'attaque cérébrales de 25% supplémentaires chez les patients avec hypertension et HVG » (HVG-hypertrophie de la ventricule gauche : abréviation non expliquée dans la publicité)<br/>                     « <b>puissant</b> diminution de la pression artérielle et plus encore.. »</p> | <p>Lancet 2002 ; 359 ; pp 995-1003 ; Dahlof B et al ; Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE) financement : fabricant (MSD)</p> | <p>Avec la phrase "losartan substantially reduced the rate of fatal and non-fatal stroke more than other drugs 25% further reduction in stroke with losartan.." on conclut que l'étude cite dans la référence supporte l'énonciation Avec la phrase" ..there was substantial blood-pressure reduction with both drugs, with small differences between groups in systolic and diastolic pressures but not in mean arterial pressure.." on ne pourrait pas déduire par rapport à quoi est cette puissante diminution de la pression artérielle</p> | <p><b>Current medical research and opinion 2007 ; 23(2) pp443-457</b> DevereuxRB et al; Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension(LIFE) study financement: Research Support, U.S.non Gov't: "LIFE is the first and, so far the only endpoint trial in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy to show a divergent therapeutic outcome of the treatment modality over another with equivalent blood pressure control..differences in blood pressure or in the distribution of add-on medications were not evident between study groups, thus the observed outcome benefits favoring losartan may involve other possible mechanisms, including the choice of atenolol as an appropriate active comparator and differential effects between treatment groups on central pulse pressure....additional clinical trials are needed to</p> |

|   |  |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|--|--|
| <p>determine the beneficial effects of losartan seen in LIFE...”</p> <p><b>Clinical therapeutics 2006; 28(6); pp832-848</b></p> <p>DiezJ et al.;<br/>financement :interne<br/>Review of the molecular pharmacology of losartan and its possible relevance to stroke prevention in patients with hypertension<br/>“...alternative explanation of the results of the LIFE study has also been hypothesized, including inappropriate choice of atenolol as an active comparator and differences in central pulse pressures between study groups...”</p> <p><b>J of Human Hypertension 2005 ; 19(12) ; pp923-931</b></p> <p>Chrysant SG ;<br/>Possible pathophysiologic mechanisms supporting the superior stroke protection of AIIA compared to ACE inhibitors :clinical and experimental evidence<br/>“ ... certain angiotensin receptor blockers like losartan, telmisartan, irbesartan and candesartan possess additional properties which may play a role in stroke prevention; however, the most critical factor in stroke prevention is good blood pressure control irrespective of drug used..”</p> <p><b>British J of Pharmacol 2007 ; 151; pp912-913</b></p> <p>MiuraS et al; Do all AIIA type 1 receptor blockers have the same beneficial effects<br/>“...in addition, losartan has</p> |  |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|--|--|

|   |     |     |     |  |     |   |  |   |
|---|-----|-----|-----|--|-----|---|--|---|
| <p><b>Diovan™</b><br/>valsartan*<br/><b>Co-Diovan™</b><br/>valsartan* /<br/>hydrochloro-<br/>thiazide*<br/><b>(HCTZ)</b><br/>Praxis<br/>n°10,17,24<br/>BMS n° 19,36,<br/>39,42,45..<br/>RMS n°102,113</p> | non | non | oui | Non, sauf<br>Compendium<br>Suisse des<br>médicaments | oui | “efficacité puissante,<br>protection cardiaque”<br>« N°1 le sartan le plus<br>prescrit au monde » | Le sartan le plus prescrit au<br>monde n’a pas d’autre<br>référence, que<br>Compendium Suisse des<br>médicaments | <p>a relatively weak beneficial effect compared to other AIIA...”</p> <p><b>Am. J. Cardiovas. Drugs 2005 ; pp 41-50</b>; Smith DH et al.; Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan, losartan, valsartan and irbesartan “...olmesartan was significantly more effective than losartan or valsartan.”</p> <p>Financement : research support non U.S. Gov’t</p> <p><b>BMJ 2004, 329; pp1248-9 ;</b> Subodh V et al. ;</p> <p>Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction</p> <p>“...valsartan produced a statistically significant 19% relative increase in the prespecified secondary end point of myocardial infarction(fatal and non fatal compared with amlodipine(VALUE study)).”</p> <p><b>Current Therap Research, Clinical&amp;Experimental 2000; 61(11); pp789-797</b>; Malacco E et al.</p> <p>Comparison of valsartan and irbesartan in the treatment of mild to moderate hypertension “...no significant differences in efficacy were found between 2 drugs.”</p> <p><b>Journal of clinical hypertension 2001; 318(5); pp 283-291</b>; Oparil S et al.; Comparative efficacy of olmesartan, losartan,</p> |
|---|-----|-----|-----|--|-----|---|--|---|

|   |            |            |            |            |            |  |   |   |   |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|--|---|---|---|
| <p><b>Teveteen™</b><br/> <b>eprosartan*</b><br/> FMS n° 2,4,6<br/> BMS n° 2,3,5,<br/> 7,30,39..</p> | <p>oui</p> | <p>non</p> | <p>oui</p> | <p>oui</p> | <p>non</p> | <p>« supérieur contre le risque d'AVC »<br/> « avec Teveteen, 25% de moins d'accidents vasculaires cérébraux comparé à la nitrendipine</p> | <p><b>Stroke, 2005 ; 36(6) ; pp 1218-26 ;</b> Schrader J et al. ; Morbidity and mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention Stroke financement: fabricant (Solvay)</p> | <p>L'étude citée dans la référence bibliographique supporte l'énonciation</p> | <p>valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension<br/> Financement : Research Support Non- U.S. Gov't<br/> "...The reduction in mean 24-hour SBP with olmesartan was significantly greater than the reductions with losartan and valsartan"<br/> <b>Journal of clinical hypertension 2006; 8(9); pp626-633; White WB et al.;</b><br/> Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan vs valsartan in combination with hydrochlorothiazide 25 mg once daily for the treatment of hypertension<br/> "...In conclusion, telmisartan-HCTZ at doses of 80/25 mg lowered both systolic and diastolic BP to a greater extent than valsartan-HCTZ at doses of 160/25 mg.."<br/> <b>Stroke 2006; 37(2); pp 337-338; Owen A;</b><br/> Superiority or Noninferiority? Does the Moses Trial Establish Superiority of AT I-Receptor Blockers Over nitrendipine in Secondary Stroke Prevention financement: educational support from various pharmaceutical companies (including Solvey)<br/> "...no difference in mortality or disability (either cognitive or physical) was demonstrated. ...there is no evidence from this analysis that cerebrovascular events are different between the</p> |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|--|---|---|---|

|  |            |            |            |            |            |  |  |   |  |   |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|--|--|---|--|---|
| <p><b>Votum™</b><br/> <b>olmesartan*</b><br/> FMS n°3,7,12<br/> 15,17,22,26,48,<br/> 52<br/> BMS n°2,4,6,<br/> 11,13,17,23,25,<br/> 28<br/> RMS n°94,96,</p> | <p>oui</p> | <p>non</p> | <p>oui</p> | <p>oui</p> | <p>oui</p> | <p>« efficacité supérieure° »<br/> °par rapport à<br/> candesartan*,<br/> losartan*,valsartan* et<br/> irbesartan*</p> | <p><b>1. Clin Drug Invest 2003, 23(7); pp 419-430 ; Bruner HR et al ; Antihypertensive efficacy of olmesartan and candesartan assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension</b></p> | <p>Toutes les études dans les références mentionnées supportent l'énonciation en terme de<br/> Tout de même, l'étude n°4 conclut que » the effect of mean change from baseline in ABP and ABP goal rates after 8 weeks of treatment</p> | <p><b>Prescrire 2004 24(255); pp 725-727;</b> "le dossier d'évaluation clinique de l'olmesartan comprend 7 essais versus placebo et 6 en double aveugle versus autre hypertenseur. Mais les seules comparaisons effectuées portent sur les</p> | <p>groups.. in summary, the claim of the superiority of eprosartan over nitrendipine is not supported by the data and analysis presented..."<br/> <b>Formulary 2007 ; 42(10) ; pp 581-585 ; Baker WL et al. ;</b> The impact of angiotensin II receptor blocker (ARBs) potency on the clinical outcomes of stroke, acute myocardial infarction(AMI) or death financement: Independent "...higher-potency ARBs (candesartan,irbesartan,olmesartan and telmisartan) may demonstrate improved 24-hour blood pressure control, suggesting that these agents may have superior clinical event reduction potential versus lower-potency agents(eprosartan, losartan and valsartan).."<br/> <b>Current Therapeutic Research, Clinical &amp; Experimental 1999; 60(1); pp 1-4;</b> Opatil S et al.; Eprosartan versus enalapril in hypertensive patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough<br/> "...Eprosartan was at least as effective as enalapril at lowering blood pressure.."<br/> <b>Prescrire 2004 24(255); pp 725-727;</b> "le dossier d'évaluation clinique de l'olmesartan comprend 7 essais versus placebo et 6 en double aveugle versus autre hypertenseur. Mais les seules comparaisons effectuées portent sur les</p> |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|--|--|---|--|---|

|                              |  |  |  |  |  |  |   |
|------------------------------|--|--|--|--|--|--|---|
| 97, 105,106,113, 114,116,133 |  |  |  |  | <p><b>2.J Clin Hypertens 2001; 3(5) pp 283-291;</b> Oparil S et al ;Comparative efficacy of olmesartan, losartan valsartan and irbesartan in the control of essential hypertension</p> <p><b>3.Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5;(1); pp 41-50;</b> Smith DHG et al; Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy. A comparison of olmesartan, losartan valsartan and irbesartan</p> <p><b>4.J Hum Hypertens 2006; 20; (4); pp 299-301;</b> Rump LC et al; Initial combination therapy with olmesartan /HCTZ in moderate to severe hypertension</p> <p>Financement: fabricant (A Menarini AG), sauf pour n°3 :Research Support,Non US Gov't</p> | <p>were numerically better, but not statistically significant for olmesartan than for irbesartan.. »</p> | <p>chiffres tensionnels, et non sur les accidents cardiovasculaires. Les essais versus autres sartans ont montré une différence de la pression diastolique minimale (allant de 1,5mmHg de 3,6mmHg) ; il n'y a pas eu de différence statistiquement significative pour la systolique...faute d'une évaluation appropriée, il n'est pas démontré que l'olmesartan apporte un bénéfice clinique tangible en termes de morimortalité.. »</p> <p><b>Haute autorité de santé: Commission de la transparence : 2004 ; (Avis de la Commission-Olmetec et Avis de la Commission –Altreis) :</b> «..olmesartan n'apporte pas d'amélioration du service médical par rapport aux autres sartans.. »</p> |
|------------------------------|--|--|--|--|--|--|---|

**DCI\* = dénomination commune internationale**

**PI† = information professionnelle** (critères basés sur les exigences de British Code of Practice (art. 4.1 legibility of prescribing informations : a) caractère des lettre ne doit pas être moins que 1mm ; b) sur une page de publicité une ligne ne doit pas avoir plus que 100 caractères avec des espaces inclus ; c) un contraste adéquate devrait exister entre les lettres et le fond- les lettres foncées sur fond claire est préféré ; d) le style des lettres doit être claire ; e) l'espace entre les lignes doit être adéquat pour donner une meilleure lisibilité ; f) s'il a une image, le texte ne doit pas tourner au tour ;g) il devrait avoir une marge adéquate entre le bord de la page et PI

Tableau n° 7 : Tableau représentatif de la publicité non -conforme des AINS

| Nom du médicament™ et DCI*  | Effet thérapeutique est présenté en fonction de |                            | Effet indésirable et/ou contre-indication présentés | Mention de la référence bibliographique | Lisibilité de l'IP+ | Énonciation non conforme   | Référence de l'énonciation non conforme  | Raison de non conformité  | Donnée EMB  |
|---|---|----------------------------|---|---|---------------------|--|--|---|---|
|   | réduction du risque relatif                     | réduction du risque absolu |   |   |                     |  |  |   |   |
| Celebrex™<br>célecoxib*<br>BMS n°9,41,43<br>Praxis n°4<br>RMS n° 96, 99,138 | non   | non                        | oui   | oui                                     | non                 | <p>1 Celebrex : « Profil cardiovasculaire comparable à celui des AINS non sélectifs »</p> <p>2 Celebrex-une option thérapeutique précieuse pour les patients souffrant d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde</p> <p>3 « avantages gastro-intestinaux déterminants »</p> | <p>1 Am J Cardiol 2003; 92: pp 411-418 B. White et al Cardiovascular Thrombotic Events in Arthritis Trials of the Cyclooxygenase-2 Inhibitor Celecoxib Financement : une partie fabricant (Pharmacia)</p> <p>2 aucune référence donnée pour cette énonciation</p> <p>3 The American J of Med 2006 ;119 ;pp255-266;Singh G et al. ; Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients :SUCCESS-1 Study</p> <p>BMJ 2002;325(7365); pp619-623; Deeks JJ et al.; Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trials Financement de deux études fabricant</p> | <p>1 Étude dans la bibliographie supporte l'énonciation « Profil cardiovasculaire comparable à celui des AINS non sélectifs</p> <p>3 les deux études supportent l'énonciation que célecoxib a moins d'effets secondaires gastro-intestinaux par rapport aux AINS pris comme comparaison pour une durée de 12 semaines du traitement</p> | <p>1 Expert opinion on Pharmacotherapy 2007 ; 8(11) ; pp1719-1732; Antoniou Ket al. Clinical pharmacology of celecoxib, a COX-2 inhibitor “..celecoxib posses anti-inflammatory and analgesic properties and the evidence for CV risk is rather smaller and comparable to other NSAIDs when used in short-term treatments (&lt;4 weeks) and low dose (100mg daily).”<br/>financement:interne,indépendant</p> <p>J of the Royal Soc of Med 2006; vol 99 pp132-140 Caldwell B et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis “...this systematic review and meta-analyses provide evidence of an increase risk of myocardial infarction and thrombotic CV accident when compared with placebo or NSAIDs...this finding suggests that preferential risk/benefit assessment afforded celecoxib by the FDA may not be supported by currently available evidence..”<br/>financement: Estate of</p> |

|  |     |     |     |     |     |  |   |  |   |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|--|---|--|---|
| <p><b>Nisulid™</b><br/><b>nimésulide*</b><br/>RMS 116...</p> | non | non | non | oui | non | <p>Nisulid »safety approved by EMEA »<br/>“agit en 15 minutes”</p> | <p><b>International Journal of Clinical Practice 2002; Suppl.12</b>; Bianchi M et al. Anti-hyperalgesic effects of nimésulide : studies in rats and humans; financement: fabricant (Roba Pharm)</p> | <p>La phrase « Nimésulid was effective 15 min after treatment » cité dans la référence bibliographique pourrait supporter l'énoncé, seulement sur le graphique de ladite étude on voit que l'effet commence seulement à partir de 15 min et que diclofenac avait un effet supérieur par rapport au</p> | <p>Beverley Liddington<br/><b>2 Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; (2)</b>; Garner SE et al; Celecoxib for rheumatoid arthritis(RA)<br/>“for an individual with RA the potential benefits of celecoxib need to be balanced against the uncertainty that the short term reduce incidence of upper GI complications are maintained in the long term and its increased cost in comparison to traditional NSAIDs.”<br/><b>Minerva 2003; 2(9); pp148-151</b>; AINS Cox 2 sélectifs: évaluation après 5 ans ”5 ans après l'introduction du célécoxib les arguments font toujours défaut pour justifier une modification des recommandations pour le traitement de l'arthrose.. »<br/><b>3 Presrire 2005, 25(263); pp512-513</b>; Le célécoxib encore sur le marché :au profit de qui ? « après des révélations accablantes de manipulations des résultats de l'essai CLASS il est apparu que le célécoxib n'apporte pas de bénéfice tangible en terme de complications digestives graves »</p> |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|--|---|--|---|





Tableau n° 8 : Tableau représentatif de la publicité non-conforme des hypolipémiants

| Nom du médicament™ et DCI*  | Effet thérapeutique est présenté en fonction de |                            | Effet indésirable et/ou contre-indication présentés | Mention de la référence bibliographique | Lisibilité de l'IP† | Énonciation non conforme   | Référence de l'énonciation non conforme   | Raison de non conformité   | Donnée EMB  |
|---|---|----------------------------|---|---|---------------------|--|---|--|---|
|   | réduction du risque relatif                     | réduction du risque absolu |   |   |                     |  |   |  |   |
| <b>Caduet atorvastatine* et amlodipine*</b><br>Praxis n°4,6,10,23,36,38..<br>FMS n° 1,6,10,15,19,22,33,36,42,46..<br>BMS n°9,1,41..<br>RMS n° 93,95,98,106,108,109,111,113,118,123,125,129,130<br>suppl | non   | non                        | oui   | oui                                     | oui                 | « diminution de moitié du risque d'infarctus du myocarde »<br>(chez les hypertendus présentant 3 autres facteurs de risque cardiovasculaire) | Compendium Suisse des médicaments   | Avec la phrase « le risque d'infarctus du myocarde symptomatique et non fatal a baissé de manière significative (p=0.0001 atorvastatine 0,9%; placebo 1,8%) on peut dire que la référence supporte l'énonciation ; « mais la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire n'ont pas baissées de manière significative » | <b>Prescrire 2007; 27(280); pp94</b><br>« Caduet n'a pas été évalué sur des critères concrets de morbidité, mais uniquement par des études de doses, et ces composants n'ont pas de balance bénéfice-risque la plus favorable dans leur classe thérapeutique »<br><b>Eur Heart J 2006; 27; pp2982-88</b> ; Sever P et al ; Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)<br>“.. these findings of an apparent interaction between atorvastatin and an amlodipine-based regimen in the prevention of CHD events are of borderline significance, and hence generate an hypothesis that merits independent evaluation in other trials” |
| <b>Sortis™ atorvastatine*</b><br>Praxis n°6,8,10,14,17,20,29,30,33,35,36,37,40,42,46,48<br>FMS n°6,13,30,42,46  | oui   | non                        | oui   | oui                                     | non                 | « prévention primaire : réduction des événements coronariens »   | Compendium Suisse des médicaments: résultats de l'étude ASCOT/ASCOT-LLA : l'étude est menée en double aveugle et contrôlée par placebo chez les patients hypertendus présentant | Avec la phrase « la fréquence des événements coronariens a elle aussi baissé significativement de 29%(p=0.0006 ; atorvastatine 3,5%; placebo 4,8%) on peut dire que la référence   | <b>The Eur J of Heart Failure 2003;5; pp391-398</b> ;Cleland JGF; Update of clinical trials from the American College of Cardiology 2003: EPHEUS,SPORTIFF-III, ASCOT,   |

|  |            |            |            |   |   |   |  |
|--|------------|------------|------------|---|---|---|--|
| <p>BMS n° 3,7,9,<br/>12,16,32,34,42<br/>RMS n°93,95,97<br/>99,101,105,107,<br/>123,124,128,130<br/>138</p> |            |            |            |   | <p>au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaire<br/>Financement : fabricant (Pfizer)</p>                          | <p>supporte l'énonciation « mais la mortalité totale et la mortalité d'origine cardiovasculaire n'ont pas baissées de manière significative »</p> | <p>COMPANION, UK-PACE and T-wave alternans<br/>“...as there is no evidence from ASCOT that the reduction in non fatal events observed on atorvastatin translated into a reduction in death or disability..ASCOT is another example of a statistically positive but clinically neutral outcome study.”<br/><b>Prescrire 2006;26(276); pp693</b>; A torvastatine: plusieurs vastes essais<br/>« l' atorvastatine à raison de 10mg par jour a réduit de façon statistiquement significative l'incidence des accidents coronaires et vasculaires cérébraux, sans réduire la mortalité totale après un suivi moyen de 3,3ans.</p> |
| <p><b>Acomplia™ rimonabant*</b><br/>Praxis n°24<br/>RMS n° 113,123</p>                                     | <p>non</p> | <p>non</p> | <p>oui</p> | <p>non sauf Compendium Suisse des médicaments</p> | <p>« Acomplia, une approche globale permettant d'améliorer les multiples facteurs de risque cardio-métaboliques</p> | <p>Compendium Suisse des médicaments</p>  | <p><b>Minerva 2006, 5(10) ; pp146-148</b> ; Crisčiaens T ;<br/>« l'importance du bénéfice sur les facteurs de risque cardio-vasculaire est potentiellement intéressante mais pas d'avantages, surtout en raison de l'observance d'une réduction de l'effet durant la deuxième année et de sa disparition à l'arrêt du médicament.. »<br/>« .. 20mg de rimonabant permet d'obtenir une diminution de ~4kg après 1 an versus placebo; la poursuite du traitement durant une 2<sup>ème</sup> année permet d'obtenir une perte de poids supplé-</p>  |

|   |  |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|--|--|
| <p>mentaire de 1,1kg<br/>seulement ce bénéfice<br/>s'évanouit à l'arrêt du<br/>traitement »<br/><b>Prescrire 2007; 27(287);<br/>pp676 ;</b><br/>Rimonabant : suicides et<br/>dépression<br/>« l'analyse réalisée par<br/>FDA confirme que<br/>dépressions et<br/>symptômes suicidaires<br/>sont deux fois plus<br/>fréquents chez les<br/>patients traités par<br/>rimonabant que par<br/>placebo ». »l'importance<br/>des effets indésirables<br/>neuropsychiatriques du<br/>rimonabant se confirme,<br/>alors que son intérêt<br/>cardiovasculaire reste à<br/>démontrer au-delà de la<br/>perte de quelques kilos...»<br/><b>Cochrane Database of<br/>Systematic Reviews<br/>2008; (2); Curioni C et<br/>al.; Rimonabant for<br/>overweight or obesity<br/>(Review)</b><br/>“..use of rimonabant after<br/>one year could produce a<br/>modest weight loss of<br/>approximately 5%..some<br/>caution regarding the<br/>observed results should<br/>be taken into account<br/>since the studies<br/>presented some<br/>deficiencies in the<br/>methodological quality.<br/>Studies with longer<br/>follow-up after the end of<br/>treatment and with more<br/>rigor in the quality of<br/>methodology should be<br/>done before definitive<br/>recommendations..”</p> |  |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|--|--|



## 5 DISCUSSION

Avant tout, je voudrais relever le fait que des révisions systématiques de la littérature scientifique et notamment les méta-analyses (peer-reviewed et non peer-reviewed) sont majoritairement financées par l'industrie pharmaceutique.

La comparaison de la qualité méthodologique et des conclusions issues des révisions systématiques supportées par l'industrie pharmaceutique par rapport aux révisions Cochranes révèle que ces dernières considèrent plus souvent le potentiel ou le risque des biais. Il en ressort que les résultats des analyses des révisions Cochranes et des révisions financées par l'industrie pharmaceutique concernant le même médicament peuvent être diamétralement opposés. Des révisions ayant un support financier indépendant ont des conclusions similaires aux révisions Cochranes.

Les révisions et les méta-analyses supportées par l'industrie pharmaceutique devraient être interprétées avec précaution et prudence car elles manquent de transparence, montrent très peu de réserves quant aux limitations méthodologiques des études incluses et ont des conclusions beaucoup plus favorables ou même sans réserves pour recommander le médicament expérimental. Cette analyse démontre l'évidence que le concept même des peers reviews est défaillant<sup>39</sup>.

### 5.1. ANTI - ARTHROSIQUES / OSTÉOPOROSE

Associés à l'handicap physique et psychosocial considérable induisant des coûts médicaux directs et indirects très élevés, l'arthrose et l'ostéoporose font partie des problèmes majeurs de la santé publique dans la population de plus en plus vieillissante. Malgré la stigmatisation très importante que ces maladies provoquent, et dont l'ampleur ne cesse de progresser (leur incidence croît avec l'âge), sur le marché mondial on ne trouve que quelques médicaments plus ou moins efficaces<sup>40,41</sup>.

#### 5.1.1. ANTI- ARTHROSIQUES

L'arthrose est une maladie dégénérative affectant les cartilages des articulations se traduisant par des douleurs permanentes et de diminution de la mobilité. La Chondroïtine sulfate, utilisée depuis plus d'une décennie comme un des médicaments pour le traitement de l'arthrose a acquis récemment une grande popularité grâce à plusieurs publications démontrant son efficacité quant à la diminution de la douleur et l'inhibition de la destruction du cartilage.

Il est évident que dans ces pathologies où les interventions médicales sont dirigées en fonction du stade de la maladie vers l'éducation du patient (exercices, perte du poids..), le large spectre des analgésiques ou la chirurgie dans les cas graves, le développement d'un médicament pouvant interférer directement avec la progression de la maladie en protégeant et régénérant les cartilages est une nécessité<sup>41,42</sup>.

Beaucoup d'études (RCT) sont effectuées afin de prouver l'efficacité structurelle et symptomatique de la chondroïtine dans le traitement de l'arthrose. La plupart d'entre elles sont financées ou carrément conduites par le fabricant<sup>41,44</sup>. Les résultats de certaines études ont trouvé que la chondroïtine stabilise la progression radiologique de l'arthrose et que son efficacité antalgique est statistiquement significative (l'étude bibliographique). D'autres études (non supportées par le fabricant) ne trouvent pas de corrélation entre le changement (ou plutôt la stabilisation) radiologique et clinique<sup>40</sup> ou concluent à l'absence de l'efficacité de la chondroïtine sur la douleur<sup>45,47</sup>.

D'autre part, plusieurs méta-analyses sont faites pour systématiser et évaluer la validité des essais cliniques<sup>43,44,45</sup>. La conclusion relevant des dernières méta-analyses<sup>41,42,44,45</sup> est l'insistance sur la faible qualité méthodologique des études (excepté pour les deux plus récentes), et sur leur hétérogénéité clinique

liée principalement aux différences concernant le secret de l'attribution, la taille des échantillons et du manque d'analyse en intention de traiter. Les études de méthodologie défectueuse, montrant une ampleur d'effet favorable pour la chondroïtine sont en règle générale incompatibles avec les résultats des autres études sur de larges échantillons. L'inclusion de telles études avec d'autres études de piètre méthodologie, dans une méta-analyse entraîne une surestimation du bénéfice de la chondroïtine.

Faible qualité méthodologique, hétérogénéité des études, secret d'attribution incorrect, biais de sponsoring et biais de performance rendent difficile une interprétation fiable des résultats et fragilisent des conclusions possibles pour l'ensemble des études.

La sommation des résultats des RCTs avec une méthodologie fiable ne montre pas de résultats significativement favorables de la chondroïtine<sup>47,48</sup>. Les auteurs recommandent d'autres études indépendantes, de haute qualité pour déterminer la réelle efficacité de la chondroïtine dans le traitement de l'arthrose.

### 5.1.2. ANTI-OSTÉOPOROTIQUES

L'ostéoporose est une maladie chronique du squelette caractérisée par la diminution de la masse osseuse et la détérioration micro-architecturale du tissu osseux ayant comme conséquence l'augmentation de la fragilité osseuse et du risque fracturaire. Les complications cliniques de l'ostéoporose incluant la douleur chronique et les fractures, augmentent significativement la morbidité et la mortalité. Affectant entre 40% et 50% de femmes et entre 13% et 22% d'hommes à l'âge de 50 ans et plus (pour les hommes c'est surtout à partir de 75 ans), l'ostéoporose induit des coûts socio-économiques très élevés (qui sont en augmentation progressive, étant donné que l'incidence et la prévalence augmentent considérablement avec l'âge et que l'espérance de vie est de plus en plus élevée, particulièrement pour les femmes)<sup>49,50</sup>. Le but des traitements utilisés dans le traitement de l'ostéoporose est de diminuer l'incidence des fractures. Actuellement, il existe plusieurs médicaments contre l'ostéoporose : le calcium, la vitamine D, le calcitonine, la raloxifène, la thérapie hormonale de remplacement (estrogènes), la tériparatide et le groupe des diphosphonates<sup>49,50</sup>.

Malgré le fait que les évidences suggèrent qu'il existe des médicaments montrant une certaine efficacité pour prévenir les fractures ostéoporotiques, sans RCTs « tête à tête » avec une méthodologie adéquate, il n'est pas possible de comparer directement ces différents traitements afin d'évaluer à la manière fiable leur efficacité et sécurité relatives<sup>49-55</sup>.

L'usage des diphosphonates est déjà bien établi dans le traitement de l'ostéoporose et leur efficacité sur la densité osseuse et la réduction du risque des fractures sont largement décrites<sup>56</sup>. Tout de même, cette efficacité est à mettre en balance avec les risques avérés d'effets indésirables, notamment de lésions œsophagiennes, de conjonctivites et uvéites, d'ulcérations gastro-intestinales, d'ostéonécroses de la mâchoire (très rares, mais irréversibles) le risque de fibrillation auriculaire, parfois fatale (statistiquement significative avec l'acide zolendronique)<sup>54,55</sup> et l'insuffisance rénale, parfois irréversible (statistiquement significative avec l'acide zolendronique)<sup>57-64</sup>. Les résultats des RCTs montrent qu'il y a une différence significative dans les outcomes cliniques parmi les diphosphonates quant à leur efficacité sur les différents sites squelettiques, la vitesse du début de leur effet sur la réduction du risque des fractures, le degré et la durée de la suppression de la diminution de la masse osseuse ainsi que de la durée même du traitement effectif<sup>56</sup>.

Au sein du groupe des diphosphonates également, le manque de comparaisons « tête à tête » avec les ends points fracturaires parmi les différents médicaments rend ces différences apparentes difficiles à vérifier<sup>50,51,52,53</sup>. Par exemple, pour l'acide ibandronique et l'acide zolendronique aucun essai versus un autre diphosphonate n'est disponible ; pour l'acide ibandronique tous les essais sont faits en comparaison avec placebo avec ou sans apport en calcium et vitamine D, ou entre différents dosages et formes de l'acide ibandronique elle-même ayant comme critère principal « un événement osseux » ; l'évaluation clinique de l'acide zolendronique repose exclusivement sur les essais versus placebo avec apport en calcium et vitamine D)<sup>59,60,62,63</sup>.

Les résultats des études non financées par le fabricant montrent que l'acide ibandronique n'a aucune efficacité sur les fractures non-vertébrales et qu'après trois ans de traitement pour l'ensemble des fractures cliniques, qu'elles soient ostéoporotiques ou non, il n'y avait pas eu de différence statistiquement significative entre le groupe placebo et le groupe recevant le traitement<sup>56,62</sup>. De même, pour l'acide zolendronique, après un suivi médian de 1,9 an l'incidence des fractures de hanche n'était pas statistiquement réduite par rapport au placebo. En plus, son efficacité sur la diminution du risque des nouvelles fractures vertébrales (le temps entre la première fracture et les fractures ultérieures) n'est pas démontrée non plus<sup>56,59,63</sup>.

Selon l'ensemble des RCTs et méta-analyses disponibles à ce jour (pour tous les traitements contre l'ostéoporose), il ressort (en comparaison indirecte) que seuls l'alendronate et le risédronate ont l'efficacité prouvée contre les fractures vertébrales, non-vertébrales, et les fractures de la hanche<sup>48,49,51,52,54,65,66</sup> en termes de prévention de la première fracture et de réduction du risque pour les fractures ultérieures. Pour l'alendronate l'efficacité est prouvée également pour les fractures de poignets, mais pas pour le risédronate. Par contre, le début de l'effet de l'alendronate est assez tardif<sup>55,56,66,67</sup> ; risédronate a l'effet beaucoup plus rapide au début du traitement<sup>55,56</sup>, mais son efficacité sur la prévention des fractures vertébrales et de la hanche après quatre ans de traitement n'était pas concluante<sup>66,67</sup>. Le gain en densité osseuse était le plus prononcé avec l'alendronate, mais, ce gain n'est cependant pas définitif non plus : après 5 ans de traitement suivi de 5 ans soit d'arrêt, soit de prolongation du traitement, le risque cumulatif des fractures n'était pas significativement différent entre les femmes qui continuent le traitement par rapport à celles qui prenaient placebo<sup>68,69</sup>.

Il en ressort que les essais cliniques financés par les fabricants présentaient des résultats à la manière sélective, en exposant des end points favorables pour leur médicaments tout « en oubliant » ceux qui en étaient défavorables, et que le follow-up était trop court. En conclusion, les datas disponibles à ce jour sont insuffisants pour pouvoir affirmer la réelle efficacité et la sécurité de l'emploi des différents diphosphonates et également à quel terme<sup>53,54</sup>.

D'autre part, les méta-analyses révèlent les différences dans les RCTs en terme de description de la population des patients (discordance entre diverses études quant à l'ajustement selon l'âge, le sexe, la comorbidité et les end points des fractures), le manque des critères d'inclusion et d'exclusions explicites pour le nombre de participants, les rapports incomplets et sélectifs des résultats liés aux biais de publication, les comparateurs multiples avec diagnoses ou end points mal décrits<sup>48,51</sup>.

Il est évident que les décisions concernant le traitement optimal de l'ostéoporose restent complexes et pleines d'incertitudes et qu'elles devraient être supportées par d'autres RCTs « tête à tête » indépendants, et de long terme, avec des méthodologies adéquates et fiables, comportant des end points fracturaires bien définis et unifiés afin d'évaluer la réelle efficacité et sécurité de l'emploi de chaque médicament<sup>50,53,54</sup>.

## 5.2. ANTIDÉPRESSEURS

Malgré l'utilisation très répandue des antidépresseurs, impliquant un succès financier des entreprises pharmaceutiques extraordinaire (qui ne fait que de progresser), il n'y a aucun signe que le fardeau des maladies mentales de différents types ou le taux des suicides sont en train de diminuer dans la population générale du monde industrialisé<sup>70,71</sup>. Bien au contraire, l'évidence épidémiologique suggère que la prévalence des épisodes dépressifs est plus haute que jamais et les récentes évidences confirment que le taux de suicide est plus bas chez les personnes traitées par placebo par rapport à celles traitées par les antidépresseurs<sup>70,71</sup>. Ces faits incontestables génèrent un scepticisme non seulement quant à l'efficacité et l'effectivité des antidépresseurs mais également de l'approche elle-même des traitements des troubles de l'humeur et des maladies mentales<sup>72</sup>.

Les doutes concernant le bien-fondé de la pratique courante de chercher la solution miraculeuse du problème de dépression avec les antidépresseurs sont aussi soutenus par la prise de conscience du monde scientifique que dans ce domaine il y a un manque d'études et de recherches performantes et fiables, et que la littérature sur les antidépresseurs est fondamentalement défailante et sous le contrôle de l'industrie pharmaceutique<sup>72</sup>.



L'évidence établie par des essais cliniques randomisés en double aveugle est considérée comme « gold standard » pour approuver l'efficacité d'un médicament. Seulement, si la randomisation et l'usage de placebo réduisent le risque de présence des différents biais, elle ne les élimine pas complètement. Les commentaires critiques sur la recherche dans le domaine des antidépresseurs abordent le problème de l'intégrité même du design en double aveugle. En effet, il est démontré que la randomisation inadéquate, l'exclusion, la sortie ou encore la durée trop courte du follow-up augmentent l'efficacité apparente de l'intervention<sup>70</sup>.

Les recherches publiées esquissent un profil favorable de ces médicaments en présentant plus d'avantages que d'effets indésirables et la supériorité de l'efficacité par rapport au comparateur. Ceci est dû au fait que la majorité des études est financée par le fabricant même du médicament expérimental, et que c'est lui qui détermine quels résultats vont être admis pour la publication. La pratique de la présentation sélective des résultats positifs dans une seule étude avec des outcomes multiples en ignorant complètement tous les autres est quasiment systématique. D'autre part il n'est pas rare que les mêmes datas soient publiés à plusieurs reprises dans plusieurs journaux sous les noms de différents auteurs donnant ainsi l'impression que l'efficacité du médicament est supportée par beaucoup d'études, quand en fait il n'en existe que quelques unes<sup>70,73,74</sup>. Et, en règle générale les résultats issus de ces études ne concordent pas avec les résultats d'autres études faites pour le même médicament, avec le même design, mais non supportées par le fabricant.

En résumé, l'évaluation systématique comparative des datas concernant le bénéfice, l'efficacité et la tolérance entre la première génération des antidépresseurs et la deuxième génération montre que l'efficacité entre les deux classes est similaire mais que les antidépresseurs de première génération sont en règle générale moins bien tolérés<sup>74,75</sup>.

Tous les trials considérant l'effectivité des antidépresseurs de la deuxième génération ne rapportent aucune différence statistiquement significative dans les outcomes mesurés des médicaments individuels de classe. L'incidence globale des effets secondaires est semblable entre différents médicaments, mais le profil des effets secondaires est différent. Par contre, l'évidence comparative pour l'usage des antidépresseurs de deuxième génération n'est pas évaluée<sup>74,75</sup>.

D'autre part, il est déjà bien connu que des études présentant des résultats négatifs sont significativement moins souvent publiées que celles avec des résultats positifs<sup>70,74</sup>.

Quant aux antidépresseurs, selon une étude comparant les outcomes publiés avec les outcomes trouvés par FDA, il ressort que 31% d'études n'ont pas été publiées. Egalement, selon la littérature publiée il paraît que 94% d'études sont positives, et selon les données de la FDA à peine 50%. En effet, les études qui ne sont pas positives à leur avis, sont publiées de façon à présenter des outcomes comme positifs. Cette étude montre très clairement que les résultats concernant l'efficacité des antidépresseurs étaient considérablement surévalués.

Quant aux médicaments pris en considération dans mon étude, l'efficacité de duloxétine est surévaluée de 33% ; de mirtazapine de 61% ; de venlafaxine ER de 27% ; et d'escitalopram de 16%<sup>76</sup>.

Ainsi, si les études non-publiées étaient également prise en compte pour la considération de la réelle efficacité des antidépresseurs, leur bénéfices escomptés tomberaient au dessous des critères acceptables de la signifiante clinique. Leur efficacité atteindrait la signifiante clinique seulement dans le cas des dépressions très sévères, et ceci serait plutôt lié à la diminution de réponse au placebo qu'à l'augmentation de la réponse aux antidépresseurs. Ces bénéfices presque négligeables des antidépresseurs sur placebo peuvent être facilement escomptés par leurs effets psychologiques ou pharmacologiques non-spécifiques ou encore par l'amplification de l'effet placebo<sup>77,78</sup>.

Par la publication sélective des outcomes des essais cliniques, les firmes pharmaceutiques mentent sciemment faux sur les espérances irréelles quant à l'effectivité d'un médicament et entraînent une diminution de qualité des guides de pratique. Ce phénomène peut notamment aboutir à des recommandations de médicaments qui ne semblent finalement pas efficaces ou avoir trop d'effets indésirables, ou encore les deux. Dans le cadre d'une pratique médicale globale fondée sur l'EBM comme une référence de choix, le fait que la base des évidences puisse être biaisée constitue un vrai scandale car

elle porte un préjudice très grave à la recherche elle-même, aux prescripteurs et avant tout, aux patients<sup>76,78</sup>.

### 5.3. ANTIHYPERTENSEURS

Selon les études épidémiologiques, un milliard de personnes au monde souffrent déjà d'hypertension la classant ainsi en endémie mondiale. Ces études montrent également de façon saisissante que l'hypertension fait partie des principaux facteurs de risque cardio- et cérébrovasculaire et que le lien entre la pression artérielle et ces risques est progressif, constant et indépendant des autres facteurs. Plus la pression est haute, plus le risque des attaques cérébrales, insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale et d'infarctus du myocarde est grand. La mortalité due aux maladies cardio- et cérébrovasculaires représente 30% de la mortalité totale au niveau mondial (dont 80% provient des pays en voie de développement) et selon les datas disponibles à ce jour, elle est en constante progression. Mais ce fait est également attribué au vieillissement général de la population (la pression augmente avec l'âge) et à l'association de plus en plus commune de l'hypertension, la « westernisation » du mode de vie (obésité, fumée, alcoolisme, hyperlipidémie, nutrition riche en sel) et du diabète<sup>79-82</sup>.

Une endémie mondiale mérite d'attirer l'attention de l'industrie pharmaceutique et il n'y a rien d'étonnant que le marché des antihypertenseurs est déjà bien encombré de diverses molécules (réparties en cinq groupes) et que les références médicales opposables régissent ce domaine. Les entreprises pharmaceutiques rivalisent entre elles en investissant des sommes immenses dans des essais cliniques randomisés afin de prouver la supériorité de l'efficacité et de la sécurité présumées ou réelles de leur médicament par rapport au concurrent. La présentation des données de ces essais cliniques dans les messages publicitaires est devenue un des facteurs déterminant pour le positionnement du médicament sur le marché. Avec d'innombrables études comparatives sur une multitude d'ends-points et outcomes, la concurrence entre les médicaments du même groupe thérapeutique s'avère particulièrement intense. Tout d'abord, il faut savoir que même si le bénéfice thérapeutique des antihypertenseurs par définition est la baisse de la pression *per se*, l'objectif primordial des antihypertenseurs est de réduire la morbidité et la mortalité cardio- et cérébrovasculaires ainsi que de réduire l'incidence de leurs complications. De ce fait, les mesures thérapeutiques préférables sont celles qui ont montré, dans des essais cliniques au long cours, une balance bénéfique (réduction de morbidité et mortalité cardio-et cérébrovasculaires) - risque (effets indésirables) favorable<sup>79,80,82</sup>.

Parmi les cinq groupes, selon ces critères, les recommandations de bonnes pratiques suggèrent l'utilisation de faibles doses de diurétiques et des  $\beta$  bloquants comme premier choix de traitement de l'hypertension, puis en deuxième ligne des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des inhibiteurs calciques. Les inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine, alias sartans, les derniers arrivés sur le marché, ne sont indiqués qu'en cas de contre-indications ou d'intolérance aux autres molécules ou éventuellement (certains d'entre eux) en présence de certaines comorbidités telles que le diabète ou l'insuffisance rénale chronique ou en cas d'hypertrophie ventriculaire gauche<sup>83-87</sup>. Le désir accru des entreprises pharmaceutiques fabricant des sartans de donner plus d'importance à leurs molécules dans les traitements antihypertenseurs, résulte par déchaînement des RCTs (presque 300 000) de trouver tous les end-points et outcomes démontrant les bénéfices de leurs médicaments par rapport aux autres antihypertenseurs.

Selon les méta-analyses, un des facteurs importants affectant l'application des évidences des essais cliniques en pratique est la variété des designs d'études: les caractéristiques des patients (l'âge, le sexe, les comorbidités) et la définition des end points primaires et secondaires varient considérablement entre différents RCTs. Même si le plus souvent les RCTs sont en double aveugle, la plupart de nouveaux traitements comportent des petites études avec un nombre de participants étroitement contrôlés avec des critères d'inclusion et d'exclusion très vaste et varié et avec un follow up relativement court. L'efficacité est presque exclusivement exprimée en termes d'efficacité du médicament contre placebo ou médicament concurrent sur des outcomes tels que la diminution de la pression moyenne, la pression systolique ou diastolique en tenant compte ou pas des variations circadiennes<sup>88,89</sup>. De plus, la base-ligne de la pression était différente d'une étude à l'autre ainsi que les objectifs tensionnels (allant de 140/90mm Hg jusqu'au

≤130/80mm Hg et ceci sans qu'il existe de facteurs de risques établis d'accidents cérébrovasculaires, de diabète, et d'insuffisance rénale). Or, la diminution de la pression est juste un end point secondaire : la vraie raison du traitement de l'hypertension est la diminution du risque cardiovasculaire et cérébrovasculaires et il n'y a que relativement très peu d'études d'évaluation faites sur ces « hard » end points. En conclusion, même si certains sartans ont effectivement un effet supplémentaire au dessus de l'effet antihypertenseur, les méta-analyses relèvent que la description inadéquate des méthodes et la variabilité des paramètres rendent difficile de vérifier la robustesse des données disponibles à ce jour pour démontrer la réelle différence de l'efficacité et de sécurité entre différents sartans (surtout sur la morbidité cardiovasculaire<sup>90-97</sup>).

Concernant les médicaments pris en compte pour l'analyse dans cette étude, seuls losartan et eprosartan ont été évalués sur la morbidité cardiovasculaire, mais les résultats de ces études ont été tout de même contestés. Pour losartan, la comparaison est faite par rapport à un  $\beta$  bloquant ; du fait que les  $\beta$  bloquants déjà par rapport aux diurétiques ou des inhibiteurs calciques réduisent moins efficacement les attaques cérébrales<sup>82,98</sup>, le choix du médicament est jugé inadéquat. En outre, la différence entre les pressions systolique et diastolique (pulse pression) était hétérogène entre les groupes<sup>84,98</sup>. D'autre part c'est le sartan qui réduit le moins efficacement la pression<sup>83,88,90,92,,93,94,95,100</sup>. Quant à l'eprosartan, il a été démontré qu'il n'y a pas de différence de mortalité et de morbidité par rapport au nitrendipine dans l'étude MOSES prise comme référence ; la seule différence en faveur de l'eprosartan était la diminution de l'incidence des attaques cérébrales récurrentes (prise comme composite end point dans l'étude)<sup>84,101</sup>. De plus, son efficacité quant à la baisse de la pression est soit inférieure soit égale par rapport aux autres sartans<sup>90</sup>. Valsartan, « le sartan le plus vendu en monde », ne montre qu'une moindre efficacité quant à la baisse de la pression par rapport aux autres sartans<sup>88,90,91,92,97</sup> et de plus c'est un des sartans associé au risque prononcé de l'infarctus du myocarde<sup>103,104</sup>. Si on résume les résultats de tous les RCTs comparant valsartan par rapport aux autres hypertenseurs, il résulte que valsartan n'offre pas d'avantage particulier dans le traitement de l'hypertension et qu'il reste juste une alternative en cas d'effets indésirables des IEC. Concernant l'olmesartan, il montre soit la non-infériorité soit la supériorité de l'efficacité exprimée en diminution de la pression (surtout diastolique) par rapport aux autres sartans. Seulement, cette « supériorité » se range dans les valeurs de 1,6mmHg au 3,6mmHg. Et même, si « chaque mmHg compte » et que la supériorité de 3,6mmHg est statistiquement significative, elle ne l'est pas cliniquement ; il n'est pas démontré que l'olmesartan apporte un bénéfice tangible clinique en terme de morbidité<sup>100,105</sup>.

De plus, des méta-analyses d'études cliniques montrent de manière incontestable que ces « nouveaux » traitements n'apportent pas de plus value par rapport aux autres antihypertenseurs, surtout par rapport aux IEC et aux inhibiteurs calciques en « hard » end points, tels que la mortalité et morbidité cardio- et cérébrovasculaires ou la mortalité totale<sup>106-111</sup>.

Les points qui méritent d'être expliqués concernant tous les traitements antihypertenseurs sont le choix des objectifs tensionnels dans les différents RCTs ainsi que la notion elle-même du risque cérébro-et cardiovasculaire.

Avant tout, il est utile de souligner que la « définition » de l'hypertension artérielle varie en fonction des critères retenus pour fixer les seuils de pression artérielle « normale » ; critères fondés sur des observations épidémiologiques, ou critères fondés sur les résultats d'interventions thérapeutiques comparatives. Effectivement, l'élévation de la pression artérielle est un indicateur de risque cardiovasculaire et ce risque croît progressivement à partir du seuil de 115/75mmHg. Les études épidémiologiques démontrent qu'au delà de ce seuil, le risque relatif d'accident cardiovasculaire est environ doublé pour chaque tranche de 20mmHg pour la pression systolique et de 10 mmHg pour la pression diastolique<sup>79,84,85,86</sup> mais sans distinction claire du seuil discriminant nettement les personnes à risque cardiovasculaire accru de celles qui ont un risque nettement moindre. Ces chiffres affirment que les bénéfices attendus d'un traitement antihypertenseur sont d'autant plus importants que la pression artérielle est élevée. Cependant, ces corrélations statistiques ne suffisent pas pour définir des seuils au-delà desquels la balance bénéfice/risques d'une intervention thérapeutique est favorable. En somme, estimer un risque d'accident cardiovasculaire associé à des seuils de pression artérielle fondé sur des données épidémiologiques n'est pas une preuve que la balance bénéfice-risque d'une intervention thérapeutique soit favorable pour ce seuil<sup>112</sup>. Les nouvelles directives pour la prise en charge de l'hypertension recommandent l'objectif tensionnel de 140/90mmHg pour les patients hypertendus avec un risque cardio-vasculaire faible ou

modéré, et de 130/80mmHg chez les sujets à haut risque (antécédents cérébrovasculaires, le diabète, et de l'insuffisance rénale). Ces seuils sont tout de même arbitraires et peuvent également varier en fonction du sexe et de l'âge<sup>84-86</sup>. Les résultats des essais cliniques comparatifs montrent qu'un traitement médicamenteux par certains hypertenseurs a une balance bénéfique/risque favorable chez les patients à partir des seuils de pression artérielle de 160/95mmHg en l'absence de diabète et d'autres comorbidité et complications; de 140/80mmHg chez les patients diabétiques, avec le risque d'accident vasculaire cérébral établi ou en cas d'insuffisance rénale (tout de même ces seuils peuvent aussi être ajustés selon l'âge et le sexe)<sup>112</sup>. Or, l'objectif tensionnel dans les RCTs consiste le plus souvent à réduire les chiffres de pression artérielle en dessous de 140/90mmHg, et la nouvelle tendance préconise un objectif tensionnel, de  $\leq 130/80$ mmHg (et ceci sans qu'il ait des facteurs de risques établis d'accidents cérébrovasculaires, de diabète, et d'insuffisance rénale).

En analysant le cheminement de la pensée médicale contemporaine concernant la notion d'hypertension, on pourrait constater qu'au fur et à mesure de la prise de conscience des dangers de l'hypertension artérielle et de l'apparition de nouvelles possibilités thérapeutiques, la question du normal et du pathologique devient cruciale : la succession des innombrables essais cliniques résulte par le déplacement progressif de cette fallacieuse ligne de partage entre normotension et hypertension vers la gauche sur la courbe gaussienne. Au cours des années, on s'aperçoit que l'identité des hypertendus change et que la maladie cède la place au risque.

En effet, depuis des années 2000, des revues spécialisées, des groupes de spécialistes et des firmes pharmaceutiques qui commercialisent des antihypertenseurs ont introduit un nouveau concept dit de « préhypertension » pour des seuils de pression systolique comprise entre 120 et 139 ou de pression diastolique comprise entre 80 et 89, avec, comme nouveau seuil de tension dite normale de 120-129 pour la pression systolique et de 80-84 pour la pression diastolique. Cette baisse artificielle des seuils de « normalité » de la pression artérielle (ou plutôt l'exigence croissante des objectifs thérapeutiques), sans preuve d'un bénéfice clinique apporté par une intervention, accroît le nombre de personnes étiquetées « malades » ou à « risque » pour des bénéfices qui semblent surtout commerciaux<sup>80,112</sup>. De plus, cette attitude est susceptible d'exposer inutilement un grand nombre de personnes bien portantes aux effets indésirables médicamenteux<sup>80, 82,112</sup>.

D'autre part, il faudrait souligner que l'estimation du risque cardio - et cérébrovasculaires est systématiquement exprimée en risque relatif et n'est pas en risque absolu ; or, même si chacun ont leur intérêt, ils n'offrent pas les mêmes possibilités d'analyse. Le risque relatif (cardiovasculaire) est celui qu'un individu présentant un facteur de risque (hypertension) a de développer une maladie par rapport à une population dite normale (c'est-à-dire prise à titre de référence et dénuée de ce facteur de risque). Sans être fautive, elle peut induire des erreurs d'appréciation car, s'il est effectivement possible de comparer deux risques l'un à l'autre, encore faut-il avoir une bonne connaissance de la situation dite « normale » ; or, dans le domaine de l'hypertension, comme on vient de constater, la notion de la population « normale » est très complexe. On a vu que le risque relatif d'accident cardiovasculaire est environ doublé pour chaque tranche de 20mmHg pour la pression systolique; si on prend en considération le risque absolu, on voit que l'augmentation de la pression systolique de 155 à 165mmHg augmente de seulement 1,7% le risque absolu de développer une maladie cardiovasculaire en 10 ans. Si le concept de risque cardiovasculaire absolu était utilisé en pratique, les catégories de patients candidats au traitement ne seraient plus tout à fait les mêmes<sup>113-115</sup>.

Avec tous ces efforts ardu de l'industrie pharmaceutique, on aurait pu espérer que progressivement on arriverait à résoudre le problème de l'hypertension et des maladies cérébro-et cardiovasculaires, mais les études épidémiologiques démontrent que leur prévalence n'est pas en train de baisser, mais au contraire qu'elle augmente et que la fréquence de survenue d'accidents cardiovasculaires des hypertendus même bien contrôlés reste supérieure à ce que l'on observe chez les sujets non hypertendus<sup>79,82,115,116</sup>.

Ces statistiques montrent que le bénéfice réel des traitements antihypertenseurs est assez modeste chez les patients hypertendus (avec un seul de 160/95mmHg) sans complication cardiovasculaire, insuffisance rénale et diabète. Il est de l'ordre d'une réduction d'environ 2 à 10 accidents vasculaires cérébraux (fatals ou non fatals) pour 1000 patients traités pendant 2 ans à 6 ans, ou encore une réduction d'environ 2 à 5 infarctus du myocarde (mortels ou pas) pour 1000 patients traités pendant 2 ans à 6 ans<sup>79</sup>.

Peut être les gains d'espérance de vie ne proviendront pas seulement de médication mais des changements de comportement vis-à-vis des conduites à risque<sup>82,115,116</sup>.

## 5.4. AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens regroupent un très grand nombre de molécules déjà bien étudiés et largement utilisés en médecine. Leur effet contre la diminution de la douleur et l'inflammation est incontestable, mais ils ont divers effets secondaires, un des plus importants étant la toxicité gastro-intestinale, surtout en traitement à long terme.

L'arrivée du célécoxib sur le marché était accompagnée d'une réputation flatteuse concernant sa moindre fréquence d'effets indésirables gastro-duodénaux, reposant notamment sur la lecture tronquée d'un essai clinique, Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study (CLASS).

Mais, des révélations accablantes de manipulation industrielle manifeste des résultats dudit essai relevés par la FDA mettant en évidence une distorsion entre les données fournies à la FDA et de version publiée, ainsi qu'une ré-analyse de l'essai ont montré que le célécoxib n'apporte pas de bénéfice tangible en terme de complications digestives graves à long terme par rapport aux autres AINS classiques<sup>117,118,119,120</sup>.

Concernant le profil cardiovasculaire, les résultats des méta-analyses des RCTs à long terme démontrent l'évidence que le célécoxib est associé à l'augmentation significative du risque de l'infarctus du myocarde et du risque cardiovasculaire par rapport aux autres AINS et que ce risque est également dose-dépendant<sup>121,122,123</sup>.

En conclusion, il n'y a pas de preuves scientifiques suffisantes pour favoriser le célécoxib pour le traitement de l'arthrose, ou d'autres maladies chroniques nécessitant les médicaments contre la douleur à long terme: il a été établi sans ambiguïté que son efficacité, uniquement symptomatique n'est en rien supérieure à celle des AINS classiques. Les preuves concernant son effet protecteur gastro-intestinal font défaut, la toxicité cardiovasculaire conduit à la prudence et il comporte plutôt un surcroît d'effets indésirables graves cutanés. Le traitement à court terme (< 4 semaines) et faibles doses avec le célécoxib pourrait être éventuellement envisagé, mais il reste l'incertitude quant à l'identification claire des patients à qui ce traitement pourrait effectivement être bénéfique<sup>124,125,126,127</sup>.

Nimésulide est un autre AINS qui n'apporte pas de progrès thérapeutique, mais expose d'avantage aux effets indésirables, cette fois des atteintes hépatiques graves, parfois mortelles, qui ne cessent d'être notifiées par les départements de vigilance médicamenteuse dans différents pays. D'ailleurs, plusieurs agences pour l'évaluation des médicaments l'ont déjà retiré du marché. Vu la pléthore des AINS aussi ou même plus efficaces par rapport au nimésulide, et nettement moins dangereux, il faudrait se poser la question à qui profite l'exposition injustifiée des patients à un risque mortel<sup>128-131</sup>.

## 5.5. HYPOLIPÉMIANTS

En l'espace d'une centaine d'années, la prévention cardiovasculaire est devenue l'une des préoccupations primordiales de la médecine. L'hypercholestérolémie est considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire majeur, en particulier de la cardiopathie coronaire. Les études épidémiologiques, expérimentales et cliniques ont apporté des arguments solides soutenant la relation de causalité de type exponentiel, entre le risque relatif de morbidité cardio-vasculaire et de cholestérolémie. En effet, la réduction de LDL (lipoprotéines de faible densité) de 1mmol/L réduit les événements cardio-vasculaires de 20%, et l'évidence que le bénéfice des hypolipémiants dépend du taux du risque initial est sans équivoque: plus le risque est grand, plus grand est le bénéfice. Il faut cependant reconnaître que ces études ont aussi révélé certains éléments troublants, mettant quelque peu en doute la spécificité et la sensibilité d'un seuil donné de cholestérolémie comme marqueur de risque cardio-vasculaire donnant lieu à l'intervention thérapeutique. En règle générale, l'objectif thérapeutique est d'atteindre le taux de LDL

cholestérol  $\leq 3$ mmol/L, et chez les sujets à très haut risque (ceux souffrant d'athérosclérose, de maladies cardiovasculaires cliniquement établies ou chez les personnes avec le diabète) l'objectif thérapeutique est d'atteindre un taux de LDL cholestérol  $\leq 2,5$ mmol/L si possible. Les données probantes actuelles suggèrent qu'en prévention primaire, si le risque cardio-vasculaire à 10 ans est  $\geq 5\%$  ou si la combinaison des facteurs de risque projeté à l'âge de 60 ans prédit que ce risque va devenir  $\geq 5\%$ , le changement de style de vie est d'abord recommandé (traitement hygiéno-diététique et activité physique) pendant plusieurs mois et seulement en cas d'échec de l'objectif thérapeutique, un traitement pharmacologique serait justifié<sup>82,132,133</sup>.

De sa part, l'industrie pharmaceutique n'hésite pas à diaboliser le cholestérol et les risques liés à l'hypercholestérolémie. En s'efforçant de prouver qu'il n'y a pas de valeur seuil au dessous de laquelle un traitement ne serait pas bénéfique, elle déclare une guerre tous azimuts à cet ennemi qui menace gravement notre santé, même si nous nous sentons en pleine forme.

Les statines sont actuellement considérées comme les médicaments les plus puissants pour réduire la cholestérolémie, avec une relation dose-réponse pouvant amener une diminution du cholestérol total, et surtout le cholestérol LDL. Elles sont capables de réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire chez les patients à haut risque, en prévention secondaire. Chez les patients sans maladies cardiovasculaires et présentant les facteurs de risque, le traitement avec les statines diminue l'incidence des événements majeurs coronaires et cérébrovasculaires mais il ne diminue pas celle de la mortalité totale ni de la mortalité d'origine cardiovasculaire<sup>134,135,136</sup>.

Ainsi, plusieurs vastes essais comparant l'atorvastatine en situation de prévention primaire chez les patients à haut risque (diabétiques, hypertendus avec ou sans hypercholestérolémie présentant multiples facteurs de risque cardiovasculaires) ont montré une diminution de l'incidence de divers événements cardiovasculaires, mais sans effet apparent ni sur la mortalité cardiovasculaire ni sur la mortalité totale<sup>137</sup>. De plus, les résultats d'une méta-analyse suggèrent que l'atorvastatine est associée avec plus d'effets secondaires par rapport aux autres statines<sup>138</sup>.

L'autre médicament que j'ai pris pour l'analyse est Caduet, l'association à doses fixes d'atorvastatine et d'amlodipine (antihypertenseur du groupe des inhibiteurs calciques) comme un joli exemple du médicament d'intérêt uniquement commercial, n'apportant aucune amélioration thérapeutique dans la prévention cardiovasculaire<sup>139</sup>. En somme, l'apparente facilité d'administration de cette association banalise la prescription des deux substances. D'autre part, dans leurs domaines respectifs les deux composants ne sont pas des traitements de premier choix et de plus d'autres molécules ont une balance bénéfice-risque plus favorable<sup>140</sup>.

Les résultats d'une analyse faite sur les RCTs (seulement des études publiées sont prises en considération) comparant soit une statine versus une autre statine soit une statine versus un autre hypolipémiant relèvent que 50% d'essais cliniques sont financés par l'industrie pharmaceutique et que les résultats de ces études présentent systématiquement la supériorité de l'efficacité du médicament sponsorisé par le fabricant par rapport au comparateur. Les résultats de grande majorité d'études non sponsorisées par le fabricant, et avec la randomisation adéquate ne démontrent pas les mêmes conclusions. D'autre part, dans 98% d'études les outcomes sont exprimés en taux de lipides, le diamètre artériel ou la fonction endothéliale et seulement 2% d'études portent sur les outcomes de réel événement clinique telle que l'attaque cérébrale, l'infarctus du myocarde ou la mortalité cardiovasculaire. Cette analyse met aussi en évidence la méthodologie défectueuse de la plupart d'études, incluant la randomisation inadéquate, du secret d'attribution incorrect, le manque de l'analyse en intention de traiter, la comparaison des dosages non-équivalents des statines, la durée trop courte du follow-up, les biais de performance et les biais de publication. Etant donné que ces paramètres augmentent l'efficacité apparente de l'intervention, il est difficile d'interpréter de manière fiable les résultats de ces études.

L'implication clinique de ces faiblesses communes d'études publiées (faudrait-il encore rajouter les résultats des études non-publiées) est importante car elle suggère que la base des évidences concernant les statines pourrait être substantiellement biaisée, ce qui remet en question leur réelle relevance clinique. Il en ressort que d'autres études indépendantes, avec le design approprié et la randomisation adéquate sont nécessaires pour déterminer si et en quelle mesure existent des différences dans ces outcomes cliniques

entre différentes statines et quelle est la réelle différence entre les statines et les autres antihyperlipidémiant<sup>141</sup>.

Concernant rimonabant (Acomplia™), aucun effet clinique favorable en termes de morbimortalité n'est démontré. Quand on examine la réalité de son dossier d'évaluation clinique, on s'aperçoit une fois encore que la montagne d'annonces spé cieuses accouche d'une souris. En effet, il en ressort que 20 mg de rimonabant par jour produit à peine une perte modeste de 5% du poids initial après un an de traitement et que ce bénéfice disparaît en 9 mois environ après l'arrêt du traitement (avec atteinte d'un poids semblable à celui des personnes sous placebo). Une autre observation décevante est que le maintien du traitement pendant deux ans n'apporte qu'un faible bénéfice supplémentaire de 1,1kg en moyenne en moins par rapport au placebo. L'importance du bénéfice sur les facteurs de risques cardio-vasculaires et métaboliques est difficile à évaluer après seulement deux ans de follow-up, surtout en raison de l'observation d'une réduction de l'effet durant la deuxième année et de sa disparition à l'arrêt du médicament<sup>142,143</sup>.

Les résultats de méta-analyse relèvent que ces données devraient également être interprétées avec beaucoup de précautions, étant donné la très faible qualité méthodologique de quasiment tous les essais cliniques, incluant la randomisation inadéquate, les critères d'exclusion hautement sélectifs, le taux d'attrition très élevé, follow-up trop court, les biais de sponsorship et les biais de publication<sup>144</sup>.

D'autre part, l'importance des effets indésirables neuropsychiatriques du rimonabant sont considérables : selon les résultats de méta-analyse des essais cliniques réalisés par la FDA, 26% des sujets rapportent des effets indésirables psychiques (angoisse et dépression) et des symptômes suicidaires ont été environ deux fois plus fréquents dans le groupe rimonabant 20mg qu'avec le placebo (d'ailleurs, au vu de ces données et compte tenu du peu d'efficacité du rimonabant, la FDA a refusé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché). En conclusion, les datas disponibles à ce jour sont insuffisants pour déterminer à la manière fiable l'efficacité et la sécurité de l'emploi de rimonabant. D'autres études indépendantes, de haute qualité méthodologique avec le design approprié et de plus longue durée seraient nécessaires pour évaluer sa balance risque/bénéfice<sup>145,146</sup>.

## 6 CONCLUSION

Nul doute qu'une publicité ne puisse pas être bénéfique si elle est objective, précise, véridique, qu'elle reflète les connaissances actuelles les plus récentes et n'induisse point en erreur, telle que préconisée par la loi ou par le CP-SSIC. Il est contre-productif de présupposer qu'un tel résultat soit inatteignable ; il conviendrait plutôt d'adapter les réglementations et les exigences actuelles et leur exécution à l'aune de ces critères.

**Swissmedic et la publicité :** un bon nombre de publicités contestables pourrait être évité si Swissmedic émettait des directives précisant ses critères d'évaluation. Par exemple, il pourrait exiger que l'information professionnelle agréée par l'institut sur le médicament soit adaptée de sorte à permettre d'évaluer réellement le bien-fondé des affirmations promotionnelles et à mettre correctement en évidence les effets secondaires, les contre-indications et les autres risques liés à l'emploi du médicament. De même, si une publicité invoquait la haute efficacité d'un médicament (« très efficace », « l'efficacité supérieure »), elle devrait signaler de manière bien visible que le médicament ne soigne que les symptômes et qu'aucune baisse du taux de mortalité n'a été démontrée (sauf si le outcome d'étude porte sur la morbimortalité). Il est défendable que Swissmedic ne puisse pas préalablement et systématiquement contrôler chaque publicité, mais occasionnellement, il pourrait se permettre de procéder à un contrôle approfondi d'une publicité prise au hasard. Et, s'il constate le non respect des directives, d'infliger une sanction (une amende ou de retirer la publicité). Les études cliniques citées à l'appui d'affirmations promotionnelles devraient également être mieux décrites (surtout en sachant que ces études ne sont forcément pas celles évaluées par l'institut). D'autre part, Swissmedic devrait développer une politique transparente en matière de publicité et rendre public toutes les affaires publicitaires traitées. Idéalement, la publicité devrait fournir

une information complète sur les résultats des essais cliniques, des publications scientifiques pertinentes dans les revues médicales reconnues ainsi qu'un compte-rendu succinct de l'évaluation du médicament par Swissmedic. Un tel changement dépasse la compétence de Swissmedic et seul le Conseil fédéral pourrait l'exiger (en le mettant dans une ordonnance dans la LPTh). De plus, par le même biais le Conseil fédéral pourrait exiger que toutes les études citées dans les références bibliographiques doivent être enregistrées dans un registre international. Son choix est de ne pas le faire.

**Les revues médicales et la publicité :** les analyses ont démontré que le concept même des *peers reviews* comme la plus haute preuve des évidences est défaillant. La validité (ou la fiabilité) des diverses révisions est remise en question. Ceci est partiellement dû au fait que les réviseurs eux-mêmes pourraient avoir des intérêts financiers avec les firmes pharmaceutiques ou bien au contraire, qu'ils ne reçoivent rien ou très peu pour leur travail ou qu'ils n'ont pas beaucoup de temps et font des révisions de manière superficielle<sup>89,147</sup>. Les réviseurs devraient être convenablement payés pour leur travail et la mise en place d'un registre (accessible au public) de déclaration d'éventuels conflits d'intérêt pourrait être envisagée. D'autre part, les éditeurs devraient rejeter les publications des résultats des essais cliniques qui n'adhèrent pas intégralement aux principes de la Déclaration d'Helsinki et qui ne sont pas enregistrés dans un registre international. Le rôle exact du sponsor dans la conduite de l'essai clinique devrait être transparent et le conflit d'intérêt des investigateurs devrait obligatoirement être mentionné. Les éditeurs pourraient également demander aux experts de faire une analyse critique des essais cliniques publiés, et ces derniers pourraient exprimer les bénéfices escomptés du traitement en nombre de patients nécessaire à traiter (ou en risque absolu).

**L'industrie pharmaceutique et la publicité :** Les firmes pharmaceutiques se contentent du minimum légal requis, pour accéder au plus vite au marché rémunérateur, sans surprise. Il est évident que leur devoir moral est de maximiser le profit. Toutefois, la promesse pour une publicité objective, véridique et honnête n'est pas tenue, pas plus que l'engagement pour la transparence dans les essais cliniques. Trop de résultats d'essais cliniques ne sont pas publiés pour la seule raison qu'ils ne sont pas favorables aux industriels qui les financent, ou encore, les études qui n'étaient pas positives sont publiées de façon à présenter des *outcomes* comme positifs. La non publication d'éventuelles études avec des résultats négatifs pollue véritablement l'interprétation des méta-analyses qui donnent alors une image trop optimiste de la situation réelle. Indépendamment du droit, les conséquences de cette situation sont nettement défavorables à la santé publique car justement, les résultats des essais cliniques sont la base essentielle pour les décisions régulatrices et cliniques. Par conséquent, il est essentiel que la publication des résultats de la recherche soit systématique. Tous les résultats, tant négatifs que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles à tous les professionnels de la santé. Il est évident que l'industrie pharmaceutique respecte plutôt mal ces directives et qu'elle n'a en réalité aucune sanction si elle ne les applique pas. La question est comment lui faire savoir que les résultats de la recherche clinique devraient appartenir de plein droit à la connaissance médicale, et qu'ils constituent un bien public et ne pas la propriété de l'industrie pharmaceutique. Comment l'obliger de publier tous les essais cliniques? Conseil fédéral pourrait régler la surveillance de la publication des essais cliniques en mettant les principes de publication dans une ordonnance dans la LPTh (art 11 al 2.) et rendre obligatoire l'enregistrement de tous les essais cliniques et de leurs protocoles dans un registre. Par le même biais il pourrait exiger que l'enregistrement des essais cliniques soit la condition *sine qua non* pour l'octroi de l'AMM. Le choix du législateur est de ne pas le faire.

**La recherche universitaire et la publicité :** la majorité des essais cliniques conduits dans le milieu universitaire sont financés par l'industrie pharmaceutique. L'évidence établie par des essais cliniques randomisés en double aveugle est considérée comme « *gold standard* » pour approuver l'efficacité d'un médicament. Mais les commentaires critiques sur la recherche médicale globale abordent le problème de l'intégrité même du design en double aveugle. Comment expliquer qu'un grand nombre des essais cliniques a une méthodologie défectueuse? Comment expliquer le fait qu'un nombre croissant de nouveaux médicaments soient si mal évalués? En effet, il est démontré que par exemple la randomisation inadéquate, le secret d'attrition incorrect, ou encore la durée trop courte du *follow-up* augmentent l'efficacité apparente de l'intervention. Egalement, comment expliquer qu'un grand nombre d'auteurs (scientifiques renommés) juste « prêtent » leurs noms (contre une rémunération) sans avoir contribué autrement dans l'étude? Ou comment expliquer l'existence des auteurs « fantômes » qui font tout et leurs



noms ne sont mentionnés nulle part ? Pourrait-on parler d'esprit mercantile ou d'anesthésie des consciences de certains investigateurs et d'auteurs présumés ? Je n'ai pas de recommandations à faire excepté de rappeler que dans le domaine de la santé les leviers de comportements professionnels ne sont pas forcément le fait de montants sur les comptes en banques ni d'évolution des cours de bourse. Et que peut-être, certains médecins pourraient se souvenir de ce désuet serment d'Hippocrate<sup>147-150</sup>.

Après tout, je me contenterai de dire qu'il faudrait savoir s'étonner de l'ampleur de la marchandisation médicale de notre existence. La collectivité ne devrait pas laisser l'industrie pharmaceutique créer des besoins artificiels ou promouvoir des solutions inadaptées à des problèmes réels. La société a besoin de l'industrie menée par des valeurs scientifiques, et non par des valeurs de marketing. Peut-être pourrait-on dire de même pour la recherche universitaire.

A la fin, je voudrais seulement constater que tout donne à penser que les intérêts économiques à court terme des firmes pharmaceutiques passent avant la gestion cohérente du système de santé et des ressources collectives. Et, tout donne à penser qu'un bon nombre de responsables ont perdu de vue leur mission de protection de la santé publique.





## RÉFÉRENCES :

- 1 VALERIE JUNOD, Les deux faces de la publicité : promotion et transparence  
Revue médicale suisse, 108 (2007); 3108. <http://www.revmed.ch/infos/article.php3?sid=2555>
- 2 <http://www.efpia.eu>
- 3 Le premier Code est adopté en 1991 et entré en vigueur en janvier 1992. Ensuite il était révisé en plusieurs reprises soit pour actualiser et rajouter des nouveaux sujets soit pour se conformer aux changements législatifs. La dernière révision concernant la réglementation de la promotion des médicaments sur prescription est faite en septembre 2007 et la mise en vigueur pour tous les membres est prévue au plus tard pour le 1er juillet 2008.
- 4 <http://www.ifpma.org>
- 5 Nouveau code est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2007, et à partir de cette date les associations membres ont dû l'intégrer au sein de leur codes nationaux
- 6 art.14 du code EFPIA
- 7 art.13 du code of practice for the pharmaceutical industry ABPI 2006
- 8 art.13.5 et 13.7 du code of practice for the pharmaceutical industry ABPI 2006
- 9 Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux du 15 décembre 2000, RS 812.21 (Loi sur les produits thérapeutiques, LPT<sub>h</sub>), entrée en vigueur 1 janvier 2002
- 10 Ordonnance sur la publicité pour les médicaments du 17 octobre 2001, RS 812.212.5 (OPMéd), entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2002
- 11 Loi fédérale contre la concurrence déloyale du 19 décembre 1986, RS 241 (LCD), entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> mars 1988
- 12 Association Suisse des Industries Pharmaceutique comprend : la Société Suisse des Industries Chimiques [www.sgci.ch](http://www.sgci.ch) ;  
Association Suisse des Fabricants de Médicaments non soumis à la Prescription [www.assgp.ch](http://www.assgp.ch) ;  
Union Suisse des Fabricants de Génériques [www.intergenerika.ch](http://www.intergenerika.ch) ; Association des Maisons Suisses de Recherche Pharmaceutique [www.interpharma.ch](http://www.interpharma.ch) ; Association des Entreprises Pharmaceutiques en Suisse [www.vips.ch](http://www.vips.ch)
- 13 [http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/\\*/11387](http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/*/11387) : code de bonnes pratiques de l'industrie pharmaceutique (code pharmaceutique CP) du 4 décembre 2003, en vigueur depuis le 1er janvier 2004, remplace l'ancien code de promotion pharmaceutique professionnelle. Etant membre de l'EFPIA et de l'IFPMA ce code devrait inclure toutes les réglementations et normes exigées par les codes l'EFPIA et de l'IFPMA. Des modifications mineures sont intervenues ultérieurement avec effet au 1er janvier 2007.
- 14 La distinction entre information et publicité est controversée. Voir par exemple : VALERIE JUNOD, Information et publicité pour les médicaments s'adressant aux professionnels : les tribunaux appliquent le droit de manière stricte, Bulletin des médecins suisses, 2007, 88 : 34, 1399 (ci-après : JUNOD, 2007) ; BIRGIT KRAMER, Werbung oder Information ? Zur Abgrenzung in der Arzneimittelwerbung, sic! 2007, 489; CHRISTOPH WILLI, Der informierte

- Patient ist der beste Patient - Spannungsverhältnis zwischen Werbung and Information für Arzneimittel and Medizinalprodukte benachteiligt Patienteninteressen, AJP/PJA 2008, 159.
- 15 Art. 24 Remise de médicaments soumis a ordonnance ; Sont habilités a remettre des médicaments soumis a ordonnance:  
a. les pharmaciens, sur ordonnance médicale et, dans des cas exceptionnels justifiés, sans ordonnance médicale
- 16 VALERIE JUNOD, La publicité pour les médicaments, Difficultés et faiblesses de la réglementation actuelle, SZW/RSDA 5 (2005) 235 ; ci-après : JUNOD, 2005, 236
- 17 JUNOD, 2005, 239
- 18 Constitution fédérale de la Confédération suisse du 18 avril 1999, RS 101 (Cst.), entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2000
- 19 Voir : ATF 127 11 100 ; ATF 123 1 201 (SJ 1998 p. 35; RDAF 1998 1289) et arrêt du 13 juin 2007, 2A.787/2006 (sic ! 2008 141)
- 20 Voir : Ordonnance de l' Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives a l'autorisation de mise sur le marché des médicaments du 9 novembre 2001, entrée en vigueur 1<sup>er</sup> janvier 2002 ; RS812.212.22 (Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, OÉMed).
- 21 voir le point 4.1 du Code of practice for pharmaceutical industry de l'ABPI, 2006
- 22 [www.admin.ch/ch/f/rs/c812\\_212\\_5.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/c812_212_5.html)
- 23 [www.admin.ch/ch/f/rs/812\\_212\\_5/a3.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/812_212_5/a3.html)
- 24 Ordonnance sur les médicaments du 17 octobre 2001 en vigueur depuis 1<sup>er</sup> janvier 2002 RS 812.212.21 (OMéd).
- 25 Art. 9 LCD. Voir : VALERIE JUNOD, Les deux faces de la publicité : promotion et transparence Revue médicale suisse, 108(2007), 3108. <http://www.revmed.ch/infos/article.php3?sid=2555>
- 26 Code de bonnes pratiques de l'industrie pharmaceutique en Suisse (Code pharmaceutique) du 4 décembre 2003, partiellement révisé le 1<sup>er</sup> octobre 2006. Disponible sur le site de la SSCI : [http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/\\*/11387](http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/*/11387)
- 27 [http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/\\*/17392](http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/*/17392)
- 28 [http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/\\*/25019](http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/*/25019)
- 29 [http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/\\*/17386](http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/*/17386)
- 30 [http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/\\*/17388](http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/*/17388)
- 31 [http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/\\*/17490](http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/*/17490)
- 32 [http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/\\*/17488](http://www.sgci.ch/plugin/template/sgci/*/17488)
- 33 <http://www.revmed.ch/infos/article.php3?sid=2555>
- 34 ceci est contraire à l'art.14 du code EFPIA

- 35 <http://www.revmed.ch/infos/article.php3?sid=2555>
- 36 Tout de même, la SGCI est arrivée à la conclusion (dans son rapport 2005) que le code suisse est bel et bien conforme au code européen quand bien même il ne met pas en place la procédure de sanction prévu à l'art.14 du code européenne
- 37 Loi fédérale sur le principe de la transparence dans l'administration du 17 décembre 2004 entrée en vigueur 1<sup>er</sup> juillet 2006, RS 152.3 (Loi sur la transparence, LTrans).
- 38 <http://www.ifpma.org/clinicaltrials>.
- 39 BMJ 2006; (333); pp 782 Anders W Jorgensen et al : Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs : systemic review
- 40 The Journal of Rheumatology 2001, (28) pp 173-181 Mazieres B et al. Chondroïtine Sulfate in Osteoarthritis of the Knee: A Prospective, Double Blind, Placebo Controlled Multicenter Clinical Study
- 41 JAMA 2000; vol 283 (11) pp 1469-1476 Mc Alindon T. et al. Glucosamine and Chondroïtin for Treatment of Osteoarthritis: A Systematic Quality Assessment and Meta-analysis
- 42 Arch Intern Med 2003; vol 163; pp 1514-1522; Richy F et al : Structural and symptomatic Efficacy of Glucosamine and Chondroitin in Knee Osteoarthritis
- 43 JAMA 2000; vol 283 (11); pp 1483-1484; Glucosamine and Chondroïtine for Treating Symptoms of Osteoarthritis: Evidence Is Widely Touted but Incomplete
- 44 Minerva 2007; 6 (9) pp140-141; Chondroïtine et gonarthrose ou coxarthrose
- 45 Ann. Intern. Med. 2007; 146; pp580-590; Reichenbach S. et al.; Meta-analysis: Chondroïtine for Osteoarthritis of the knee or hip
- 46 Minerva 2006; 5(10) pp156-158; Glucosamine et/ou Chondroïtine pour la gonarthrose ?
- 47 BMJ Clinical Evidence: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1121/1121.jsp>
- 48 BMJ Clinical Evidence  
[http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1109/1109\\_background.jsp](http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1109/1109_background.jsp)
- 49 BMJ 2006; 333; pp 1251-1256; Poole K et al. : Clinical Review : Osteoporosis and its management
- 50 Archives of Internal medicine 2008; 168(8); pp 793-795; Greene G.: Considering Competing Risks...Not All Black and White
- 51 Annals of Internal Medicine 2008; 148; pp197-213; M<sup>e</sup> Lean C. et al; Systematic Review: Comparative Effectiveness of Treatments to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis
- 52 BMJ Clinical Evidence  
[http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1109/1109\\_keypoints.jsp](http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1109/1109_keypoints.jsp)
- 53 Centre for Reviews and Dissemination: Database of Abstracts of Reviews of Effects 2008 issue 2: Comparing therapies for postmenopausal osteoporosis prevention and treatment (Structures abstract)

- 54 Endocrine Reviews 2002; 23(4) pp570-578; Cranney A. et al; Summary of Meta-Analyses of Therapies for Postmenopausal Osteoporosis
- 55 BMJ Clinical Evidence  
[http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1109/1109\\_T1.jsp](http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1109/1109_T1.jsp)
- 56 Annals of the New York Academy of Sciences 2007; 1117(1); pp209-257; Graham R et al; Bisphosphonates: An Update on Mechanisms of Action and How These Relate
- 57 Archives of Internal medicine 2008; 168(8); pp 826-831; Heckbert S; Use of Alendronate and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women
- 58 BMJ Clinical Evidence  
[http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1109/1109\\_I1.jsp](http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1109/1109_I1.jsp)
- 59 Minerva 2007; 6(9) pp 132-133; Acide zolédrique pour l'ostéoporose post ménopause
- 60 Prescrire 2008 ; 28(295) ; pp353 ; Insuffisance rénale et acide zolédronique
- 61 Prescrire 2007 ; 288 ; pp 747-749 ; Diposponates et ostéonécrose de mâchoire : un risque mal signalé
- 62 Prescrire 2007 ; 27(282) pp 249 ; Acide ibandronique : Ostéoporose : Un comprimé par mois mais des syndromes pseudo grippaux
- 63 Prescrire 2008 ; 28(292) pp89 ; Acide zolendronique : Ostéoporose post-ménopausique : pas de progrès
- 64 The New England Journal of Medicine 2007 ; 357(18) ; pp 711-714 ; Ron N.J. et al ; Yerly Zolendronic Acid in Postmenopausal Osteoporosis
- 65 Cochrane Database System Rev 2008; 23(1): CD001155; Wells GA et al; Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women
- 66 Cochrane Database System Rev 2008; 23(1): CD004523; Wells GA et al; Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women
- 67 BMJ Clinical Evidence  
[http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1109/1109\\_updates.jsp](http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1109/1109_updates.jsp)
- 68 JAMA 2006; 296(24); pp2927-2938; BlackD et al; Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 years of Treatment
- 69 Prescrire 2008; 295; pp373: Ostéoporose et prévention des fractures: peu de bénéfices des diposponates au-delà de 5 ans
- 70 The Journal of nervous and mental disease 2001; 189(5) pp.288-295; Moncrieff J et al.: Are antidepressants overrated? A review of methodological problems in antidepressant trials
- 71 BMJ 2005; 330 (7488) pp.385; Gunnell D et al.; Selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs) and suicides in adults : meta analysis of drug company data from placebo controlled, randomized controlled trials submitted to the MHRA's safety review
- 72 Medical Hypothesis 2005 (65) pp.395-399; Procopio M et al.; The multiple outcomes bias in antidepressants research

- 73 The Journal of nervous and mental disease 2001; 189 (5) pp 296-298; Greenberg R: Qualms about Balms: Perspectives on Antidepressants
- 74 Ann. Intern. Med. 2005; 143 pp415-426; Hansen R et al.; Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder
- 75 Centre for reviews and dissemination: database of abstracts of reviews of effects 2008 issue 2: Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder (structured abstract)
- 76 N Engl. J. Med 2008; 358; 3 pp 252-260; Turner E.H et al.: Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy
- 77 PLOS Med. 2008 vol 5 issue 2; e45; Kirsch I et al.; Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration
- 78 Can. J Psychiatry 2007 vol 52 issue 2; pp.96-97; Moncrieff J. et al.; Are antidepressants as effective as claimed? No, they are not effective at all
- 79 Presrire 2008; 28(293); pp196-199; Hypertension artérielle : Traitement de première ligne en bref ; Traitement de deuxième ligne
- 80 Lancet 2000; 355; pp175-80; Port S et al.; Systolic blood pressure and mortality
- 81 Lancet 2007; 370 (9587); pp539; Hypertension: uncontrolled and conquering the world
- 82 European Heart Journal 2007; 28; pp2375-2414; European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts)
- 83 BMJ Clinical Evidence:  
[http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/cvd/0214/0214\\_12.jsp](http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/cvd/0214/0214_12.jsp)  
 Stacey Sheridan: Cardiovascular disorders:  
 Primary and secondary prevention: hypertension: Antihypertensive drugs versus each other
- 84 JAMA 2003; 289(19); pp2560-2572; The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure; National Institutes of Health publication n° 04-5230, 2004
- 85 European Heart Journal 2007; 28(12); pp1462-1536; The task force for the management of arterial hypertension of the European society of Hypertension and European Society of Cardiology: 2007 guideline for the management of arterial hypertension
- 86 Revue Médicale de Liège 2003; 58(9); pp563-571; Krzesinski JM; Nouvelles directives américaines et européennes en 2003 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle
- 87 JAMA 2003; 289(19); pp2534-43; Psaty BM et al.; Health Outcomes Associated With Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents: A Network Meta-analysis
- 88 British Journal of Cardiology 2005; 12(1); pp65-70; Hobbs R. et al.; Evidence-Based Treatment of Hypertension: What's the Role of Angiotensin II Receptor Blockers?

- 89 Heart 2000; 84; pp129-133; Willenheimer R. et al.; Clinical trials in cardiovascular medicine: are we looking for statistical significance or clinical relevance?
- 90 British Journal of Pharmacology 2007; 151; pp912-913; Miura S et al; Do all Angiotensin II receptor blockers have the same beneficial effects?
- 91 Formulary 2007; 42(10); pp581; Baker WL et al; The impact of angiotensin II receptor blocker potency on the clinical outcomes of stroke, acute myocardial infarction or death
- 92 Pharmacotherapy 2007; 27(4); pp526-534; Hudson M et al; Angiotensin II receptor blockers for the treatment of heart failure : A class effect ?
- 93 Drugs 2008; 68(9); pp1207-1225; David GH et al ; Comparaison of Angiotensin II Receptor in the Treatment of Essential Hypertension
- 94 Journal of Human Hypertension 2006; 20; pp37-43; Cheung BMY et al.; Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension
- 95 Centre for Reviews and Dissemination: Database of Abstracts of Reviews of Effects; 2008; vol 2; Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension (structured abstract)
- 96 J. of the American College of Cardiology 2002; 39(3); pp463-470; Jong P et al.; Angiotensin II Receptor Blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials
- 97 Centre for Reviews and Dissemination: Database of Abstracts of Reviews of Effects; 2008; vol 2; Angiotensin receptors blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract)
- 98 J. of the American College of Cardiology 2007; 50; pp563-572; Bangalore S et al.; Cardiovascular Protection Using Beta-Blockers: A Critical Review of the Evidence
- 99 Clinical therapeutics 2006; 28(6); pp832-848 Diez J et al. ; Review of the molecular pharmacology of losartan and its possible relevance to stroke prevention in patients with hypertension
- 100 Am. J. Cardiovas. Drugs 2005 ; pp 41-50; Smith DH et al.; Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan, losartan, valsartan and irbesartan
- 101 Stroke 2006; 37(2); pp337-338; Owen A; MOSES: Superiority or Noninferiority?
- 102 Prescrire 2001; 21(218); pp412-413; Eprosartan-Teveten™ HTA: 6ème antagoniste de l'angiotensine II, pas de progrès
- 103 Minerva 2006 ; 5(1) pp6-8; Van Driel M et al. ; Valsartan versus amlodipine pour l'hypertension
- 104 BMJ 2004; 329; pp1248-49; Subodh V et al; Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction
- 105 Prescrire 2004; 24(255); pp725-727; Olmesartan: 7ème sartan, sans avantage démontré dans l'HTA
- 106 Evidence Based Medicine 2002; 7; pp141; Kitzman DW; Review: Angiotensin Receptor Blockers do not reduce mortality or hospital admission in heart failure



- 107 Ann. of Intern. Med. 2008; 148; pp16-29; Matchar DB et al.; Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension
- 108 BMJ 2008; 336; pp1121-1123; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration; Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials
- 109 Journal of hypertension 2008; 26(7); pp1282-1289; Reboldi G.A. et al.; Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death : a meta-analysis
- 110 Lancet 2003; 362; pp1527-1535; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different blood-pressure-lowering regimes on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials
- 111 Lancet 2002; 360; pp1903-1913; Prospective Studies Collaboration « Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies
- 112 Prescrire 2006; 26(278) pp842-844; Pré hypertension artérielle: Un concept utile aux marchands, pas aux patients
- 113 Journal of hypertension 1997; 15(3) pp217-219; Chatelier G.et al.; The absolute risk as a guide to influence the treatment decision-making in mild hypertension
- 114 Lancet 2005; 365; pp434-51; Jackons R et al. ; Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk
- 115 Journal of Hypertension 2001; 19(6); Zanchetti A et al.; Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study
- 116 Lancet 2005; 365; pp217-223; Kaemey PM et al.; Global burden of hypertension: analysis of worldwide data
- 117 Presrire 2002; 22(231); pp623-624; Célécoxib et “essai CLASS”: un exemple de manipulations industrielles
- 118 Eur J Clin Pharmacol 2003; 59; pp169-175; Cerezo JG et al.; Outcome trials of COX-2 selective inhibitors: global safety evaluation does not promise benefits
- 119 BMJ 2005; 331(7258) ;pp1310-6; Hippisley Cox J et al. ; Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non steroidal anti-inflammatory drugs population based nested case-control analysis
- 120 Minerva 2003; 2(9);pp146-147; Chevalier P. ; Prévention des ulcères sous AINS : la célécoxib n'est pas plus efficace
- 121 Journal of The Royal Society of Medicine 200; 99; pp132-140; Caldwell B et al.; Risk of cardiovascular events and celecoxib : a systematic review and meta-analysis
- 122 Pharmacoepidemiological Drug Safety 2007; 16(7); pp762-72; Chen LC et al.; Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials

- 123 Drug Safety 2006; 29(7); pp621-32; Motsko SP et al.; Temporal relationship between use of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, and cardiovascular risk
- 124 Minerva 2003; 2(9); pp148-151; Van Driel M et al : AINS Cox 2 sélectifs : évaluation après 5 ans
- 125 Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; issue 4; Garner SE et al.; Celecoxib for rheumatoid arthritis
- 126 Expert Opinion on Pharmacotherapy 2007; 8(11); pp1719-1732; Antoniou K et al.; Clinical pharmacology of celecoxib, a COX-2 selective inhibitor
- 127 Prescrire 2005; 25(263); pp512-13; Le célécoxib encore sur le marché : au profit de qui ?
- 128 Prescrire 2002; 22(228) pp356; Nimésulide et hépatites
- 129 Prescrire 2007; 27(290) pp907; Nimésulide et hépatites (suite)
- 130 Afssaps « Nimésulide : Conclusion de la réévaluation européenne du 21 septembre 2007 [afssaps.sante.fr](http://afssaps.sante.fr)
- 131 Eur. J. Clin. Pharmacology 2001; 57(4); pp321-326; Merlani G et al.; Fatal hepatotoxicity to nimesulid
- 132 Revue Médicale de Liège 1999; 54(1); pp17-21; Scheen AJ et al.; Le risque cardio-vasculaire lié à l'hypercholestérolémie : d'un continuum à la notion de normalité, de seuil d'intervention et d'objectif thérapeutique
- 133 Centre for Reviews and Dissemination 2008; vol 3; Screening for Lipid disorders: drug therapy (Structured abstract)
- 134 Arch. Int. Med 2006; 166; pp2307-2313; Thavendiranathan P et al.; Primary Prevention of Cardiovascular Diseases With Statin Therapy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials
- 135 Stroke 2004 ; 35 ; pp2902-2909; Amarenco P et al. ; Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis : Systematic Review and Up-to-date Meta-Analysis
- 136 BMJ 2000; 321 (7267); pp983-986; Pignone M et al.; Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomized trials
- 137 Prescrire 2006; 26(276); pp692-695; Choix d'une statine
- 138 Clinical Therapeutics 2006 ; 28(1); pp26-35; Matthew AS et al. ; Statin-Related Adverse Events : A Meta-Analysis
- 139 European Heart Journal 2006 ; 27; pp2982-2988 ; Sever P et al.; Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
- 140 Prescrire 2007; 27(280); pp94; Caduet™ : Simple opération commerciale
- 141 Plos Medicine 2007; 4(6); pp1001-1010; Bero L et al. ; Factors Associated with Findings of Published Trials of Drug-Drug Comparisons : Why Some Statins Appear More Efficacious than Others
- 142 Minerva 2006; 5(10); pp146-148; Van Gal LF et al.; Rimonabant : le nouveau médicament contre l'obésité ?

- 143 Prescrire 2006; 26(273) pp405-409; Rimonabant : Obésité : quelques kilos en moins mais trop d'inconnues
- 144 The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008; vol 2.; Curioni C et al.; Rimonabant for overweight or obesity (Review)
- 145 Prescrire 2007; 27(287) ; pp676 ; Rimonabant : suicides et dépressions
- 146 Lancet 2007; 370; pp1706-13; Christensen R et al.; Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomized trials
- 147 "The Trouble with Medical Journals"; 2006; Richard Smith; **ISBN:** 1-85315-673-6
- 148 Plos Medicine 2005; 2(5); pp364-366; Medical Journals Are an Extension of the Marketing Arm of Pharmaceutical Companies
- 149 BMJ 2004; 328(7437); pp432; D.Fergusson et al.; Turning a Blind Eye: the success of blinding reported in a random sample of randomized, placebo controlled trials
- 150 BMJ 2008; 336(7644); L. Wood et al.; Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study