

***« Licence to pill »
AMM et RBP, « substituts
pratiques » au raisonnement EBM ?***

Xavier Briffault

CNRS -CERMES3 équipe CESAMES-

Colloque « Surmédicalisation, surdiagnostics
et surtraitements » du 27 et 28 avril 2012

Question de Xavier Bertrand sur le Mediator

"Je veux comprendre pourquoi, malgré certaines mises en garde, malgré une parenté avec des molécules interdites, ce médicament est resté sur le marché pendant 33 ans. Je veux aussi des recommandations pour transformer notre système de mise sur le marché des médicaments, ainsi qu'un renforcement de la pharmacovigilance", poursuit-il. » ([APM 20 décembre 2010](#))

Propos du Dr X, présidente du Syndicat national des spécialistes en endocrinologie...

«La pression des patients était souvent très forte pour obtenir ce produit», explique le docteur X, présidente du Syndicat national des spécialistes en endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition. «Il se trouve que le Mediator avait une certaine efficacité chez certains patients non diabétiques mais qui devaient perdre du poids, ajoute t'elle. Il nous est donc arrivé de le prescrire hors-AMM mais parce que nous pensions que ce médicament était sans danger. Pour nous, s'il y avait eu la moindre dangerosité, jamais les autorités ne l'auraient laissé sur le marché pour des patients diabétiques, qui sont plus fragiles que les autres», affirme le docteur X ([La Croix 21/12/2010](#)).

Une erreur et une excuse

- L'erreur : le rapport bénéfices/risque ... est un rapport.
 - La transplantation cardiaque est « sur le marché » pour les insuffisances cardiaques irréversibles.
 - Or ces patients sont plus fragiles que les autres.
 - Donc la transplantation cardiaque est sans danger.
 - Donc on peut la proposer aux patients qui sont essoufflés après leur footing.
- L'excuse : « Les autorités » l'autorisent, donc je suis dispensé de réfléchir.

Probabilité Relative de Bénéficiaire ou de Pâtir

1. 5 éléments nécessitant l'accès aux résultats empiriques
 1. l'amplitude des effets positifs du traitement montrés par les études sur le problème ciblé;
 2. l'amplitude des effets négatifs du traitement montrés par les études;
 3. les spécificités du patient pour les effets positifs par rapport aux patients des études ;
 4. les spécificités du patient pour les effets négatifs par rapport aux patients des études :
 5. les valeurs accordées par le patient aux différents états de santé associés aux différents effets positifs et négatifs.

Contexte de méfiance nécessaire

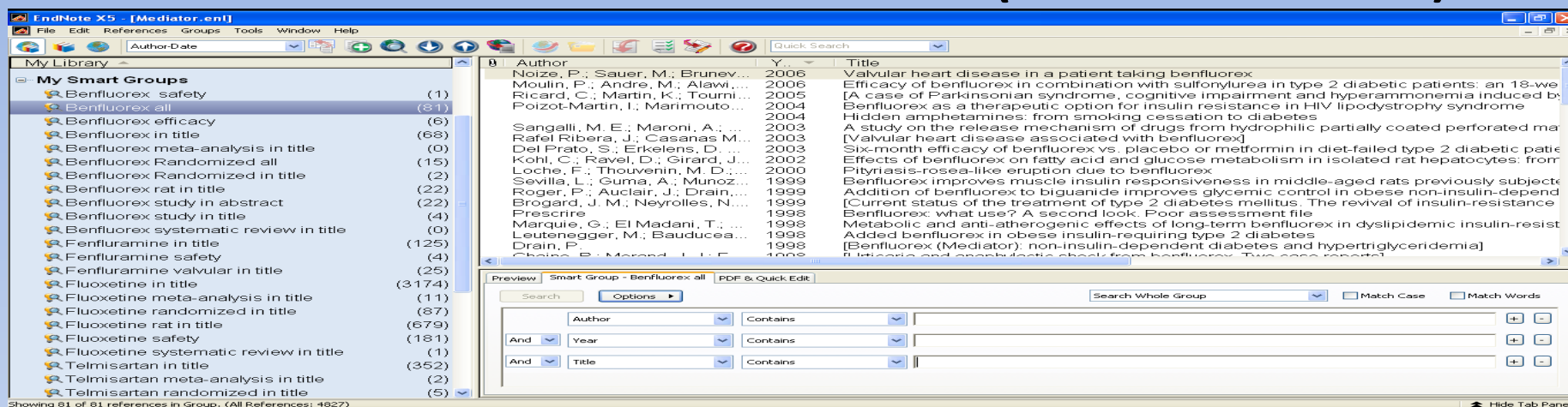
- Médiateur -> Benfluorex -> DCI (<http://www.who.int/medicines/services/inn/StemBook2009.pdf>) -> Orex -> Anorexigènes.
 - (a) acridorex (21), amfepentorex (16), aminorex (14), **benfluorex** (25), clobenzorex (18), cloforex (16), clominorex (14), difemetorex (41), etolorex (20), fenisorex (29), fenproporex (17), flucetorex (30), fludorex (19), fluminorex (14), formetorex (14), furfenorex (16), indanorex (30), mefenorex (19), morforex (26), oxifentorex (20), pentorex (16), picilorex (40), tiflorex (34).
 - (b) almorexant (98).
 - (c) bupropion (84) (remplace amfebutamone (31)), amfecloral (12), amfepramone (13), amfetamine (55), amfetaminil (40), benzfetamine (55), brolamfetamine (55), chlorphentermine (11), clortermine (22), dexamfetamine (55), dimetamfetamine (38), etilamfetamine (40), fenbutrazate (12), **fenfluramine** (14), hexapradol (12), levamfetamine (12), levmetamfetamine (83), lisdexamfetamine (94), mephentermine (6), ortetamine (13), phendimetrazine (11), phenmetrazine (6), phentermine (11) .
- Fenfluramine : Dexfenfluramine : Isoméride -> **Problème**.
- « *Le benfluorex a été commercialisé en France de 1976 à 2009 sous le nom de Médiateur après avoir obtenu son AMM en France en 1974. Il appartient à la famille des fenfluramines dont les principaux autres représentants ont été : La dl fenfluramine (Pondéral), avec une AMM française obtenue en 1965 et l'isomère d, la fenfluramine ou dex-fenfluramine (Isoméride) qui a obtenu son AMM en France en 1985. Isoméride et Pondéral ont été retirés du marché en 1997 suite à la mise en évidence d'effets indésirables graves à type de valvulopathies cardiaques et d'hypertension artérielle pulmonaire. Ces deux médicaments avaient les indications des médicaments de la classe des anorexigènes* » (AFSAPPS, Propriétés Pharmacologiques du benfluorex).

-> **Problème**.

Littérature scientifique Benfluorex

- Medline, via Pubmed (interface publique gratuite).
- « Benfluorex » tous champs : 109 articles, publiés entre 1976 et 2010.
- Comparaison :
 - fluoxétine : 9200 articles entre 1974 et 2011.
 - telmisartan : 1080 articles entre 1993 et 2011.
- = pas étudié = **problème.**

Recherche automatisé (30 minutes)

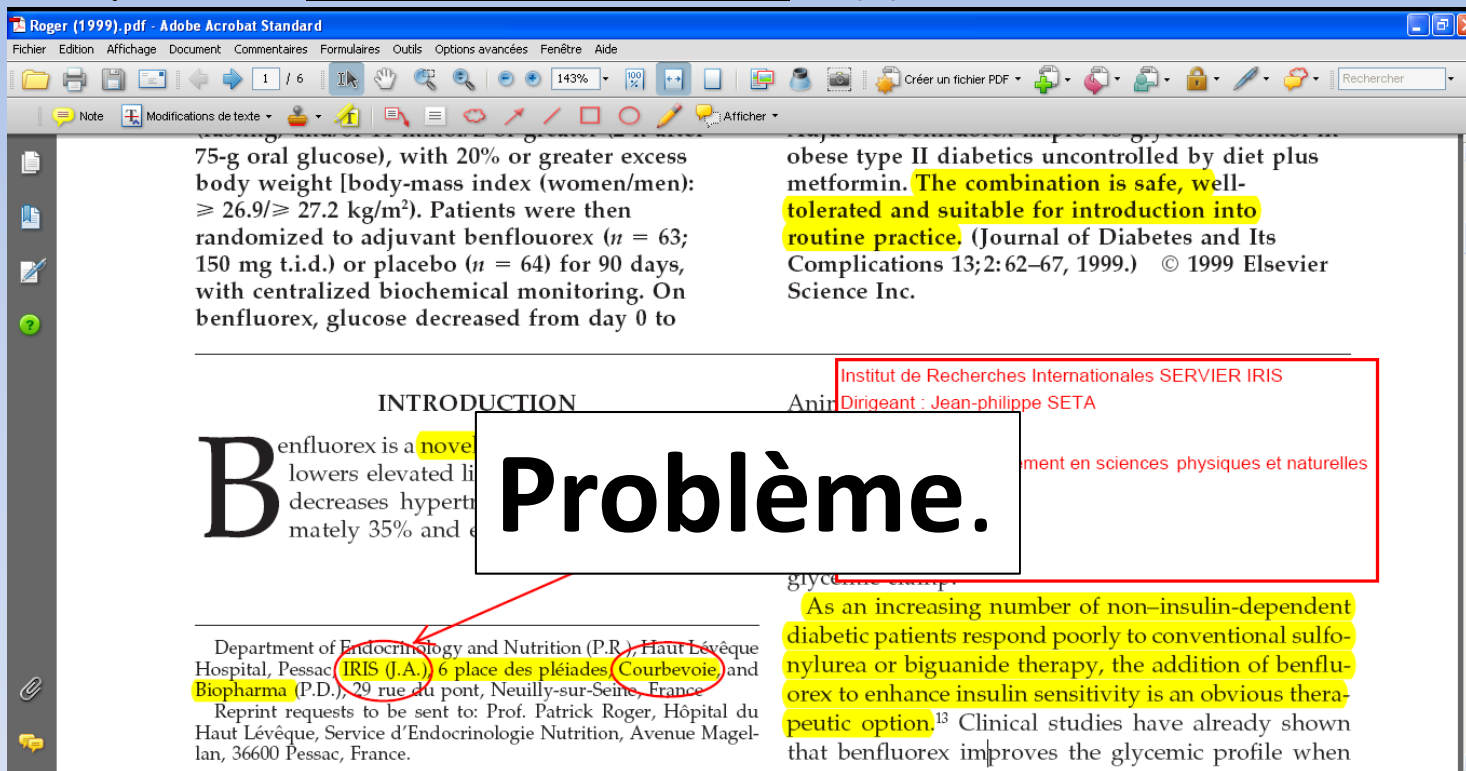


- Meta-analyse : 0 (fluoxétine 11).
- ECR : *randomized* dans le titre : benfluorex 2 (fluoxétine 87). Randomized dans l'abstract 10.
- Effectifs : 22 (Ranquin 1987),
 - 50 (di Martino, Federico et al. 1989),
 - 57 (Nestler, Beer et al. 1995),
 - 29 (Pontiroli, Pacchioni et al. 1996),
 - 68 (Stucci, de Gregoris et al. 1996),
 - 32 (Velussi, Monte et al. 1996),
 - 76 (Leutenegger, Bauduceau et al. 1998),
 - 127 (Roger, Auclair et al. 1999),
 - 722 (Del Prato, Erkelens et al. 2003),
 - 325 (Moulin, Andre et al. 2006).
- Perte de poids ? : jamais comme variable primaire.
 - (di Martino, Federico et al. 1989), (Velussi, Monte et al. 1996) (Roger, Auclair et al. 1999) = 0
 - (Poizot-Martin, Drogoul-Vey et al. 2009) : 1,2 kgs chez des patients HIV+.

Problème.

Qui publie ?

- Roger, P., J. Auclair, et al. (1999). "Addition of benfluorex to biguanide improves glycemic control in obese non-insulin-dependent diabetes: a double-blind study versus placebo." J Diabetes Complications **13**(2): 62-7.



This is to our knowledge the first double-blind controlled study of benfluorex plus biguanide in a large population.

- Large population = 63 patients sur 90 jours.
- *First double-blind controlled study => the combination is safe, well-tolerated and suitable for introduction in routine practice !*

Ce raisonnement est-il utilisé ?

- Roupret, M., L. Karila, et al. (2010). L'apprentissage de la « médecine fondée sur les preuves » est-il influencé par des facteurs déterminés ? Résultats d'une enquête nationale auprès de 1870 étudiants français en sixième année de médecine " Presse Med 39(6): e126-133.

Connaissance de l'evidence based medicine (EBM) dans une cohorte de 1870 étudiants français de DCEM 4.

	n (%)
<i>À quelle fréquence lisez-vous les articles médicaux dans les revues françaises ?</i>	
Jamais	488 (26,1)
Une fois par an	479 (25,6)
Une fois par mois	738 (39,5)
Plus d'une fois par mois	165 (8,8)
<i>À quelle fréquence lisez-vous les articles médicaux dans les revues internationales ?</i>	
Jamais	1051 (56,2)
Une fois par an	502 (26,8)
Une fois par mois	207 (11,1)
Plus d'une fois par mois	110 (5,9)
<i>À quelle fréquence utilisez-vous les bases de recherche médicale sur internet ?</i>	
Jamais	140 (18,2)
Une fois par an	340 (44,2)
Une fois par mois	231 (30,3)
Plus d'une fois par mois	56 (7,3)
<i>Quelle place accordez-vous aux conférences de consensus ou aux recommandations pour la pratique clinique ?</i>	
Essentiel	995 (53,3)
Très utile	820 (43,9)
Peu d'intérêt	42 (5,1)
Inutile	13 (0,7)

Éléments de progrès ?

- Développer une culture systématique du doute et du raisonnement PRBP fondés sur des données probantes.
- Compléter AMM et RBP par un accès systématique, outillé (informatiquement) et assisté (par les autorités sanitaires) aux données scientifiques princeps.
- Coupler les dossiers patients aux données de la littérature scientifique.