

Au fil de la presse

Michel Gerson

Centre hospitalier de Colmar
michelgerson@gmail.com

Financement par l'industrie de la formation continue : peut-on évaluer son influence sur les prescriptions ?

• Mots clés : enseignement continu ; participation financière [continuing education ; sharing, cost].

L'implication financière de l'industrie pharmaceutique dans la formation continue des médecins est connue de tous mais les études évaluant le poids et l'influence de ces financements sont rares, d'où l'intérêt d'études récentes menées en Australie.

Une équipe de chercheurs [1] s'est posée la question suivante : la formation continue financée par l'industrie favorise-t-elle le surdiagnostic et le surtraitement ? Pour tenter d'y répondre, ils ont identifié toutes les manifestations destinées aux professionnels de santé en Australie, d'octobre 2011 à septembre 2015, et consacrées à trois pathologies potentiellement sujettes au surdiagnostic et au surtraitement : dépression, ostéoporose et vessie hyperactive.

En Australie, l'équivalent du regroupement des industries du médicament (LEEM) a eu l'obligation légale, de 2007 à 2015, de colliger et rendre public toutes les manifestations destinées aux professionnels de santé et financées par l'industrie pharmaceutique. Cette même équipe avait dans un travail précédent analysé les 301 déclarations de fabricants figurant sur le site dédié [2] pour la période d'octobre 2011 à septembre 2015. 116 845 manifestations (608 par semaine) pour 30 participants en moyenne, financées par 22 laboratoires, ont ainsi été analysées. Pour 82 % d'entre elles, des médecins avaient participé.

Les auteurs avaient noté que près des deux tiers (64 %) de ces manifestations s'étaient tenues dans un lieu d'activité clinique et que dans 90 % des cas nourritures et boissons étaient offertes. Les auteurs ont conclu à une présence commerciale « envahissante » dans les lieux d'exercice quotidiens.

Plus de financement de la formation, plus de prescriptions

Un total de 3132 manifestations (96 660 participants) concernait les

trois pathologies mentionnées plus haut : 1 567 la dépression, 1 375 l'ostéoporose et 190 la vessie hyperactive.

Pour la dépression, Servier (agomélatine, Valdoxan en France) a financé 51 % des manifestations et AstraZeneca (quétiapine) 23 %. Durant la même période, les ventes d'agomélatine ont triplé, et celles de quétiapine à libération prolongée (Xeroquel et génériques en France) ont été multipliées par environ 1,5.

Amgen et GlaxoSmithKline, qui commercialisent le denosumab (Prolia en France), ont financé près de la moitié (49,5 %) des manifestations sur l'ostéoporose. Les ventes de denosumab ont été multipliées par plus de 7 durant la période d'étude. En 2015, le denosumab a représenté la moitié de toutes les nouvelles prescriptions pour l'ostéoporose.

Pour les trois pathologies, près des deux tiers (62 %) des manifestations étaient suivies par des médecins de famille versus 21 % pour les autres manifestations. Pour la dépression, ce pourcentage atteint 74 %.

Rappelons que :

– le rapport bénéfice/risque de l'agomélatine est incertain en raison du risque d'hépatotoxicité et d'une efficacité jugée modeste [3] ;

– la quétiapine à libération prolongée est pour l'essentiel indiquée dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires avec un service médical rendu (SMR) important. Son SMR est insuffisant dans le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs (avis de la Commission de la Transparence du 21 septembre 2016).

– le denosumab est un traitement de deuxième intention en relais des bisphosphonates dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique et il expose à un risque d'ostéonécrose de la mâchoire et de fractures atypiques.

La place prise sur le marché australien par ces trois médicaments est donc beaucoup plus importante que ne le voudrait leur intérêt thérapeutique et n'est sans doute pas sans lien avec l'investissement de leurs fabricants dans la formation continue des prescripteurs et en premier lieu des médecins de famille. S'il n'est pas possible, en toute rigueur, de démontrer un lien direct entre l'exposition des médecins à des formations financées par l'industrie et leurs prescriptions, les résultats de cette étude suggèrent fortement que les prescripteurs ne sont pas insensibles à de telles invitations. On sait de longue date qu'un repas offert influe sur la prescription. En l'an 2000, les auteurs d'une synthèse de la littérature notaient à ce propos : « *Il y a une association indépendante, et clairement dose-dépendante, entre le fait de bénéficier de repas financés et les demandes d'ajout d'un médicament dans un formulaire* » [4].

L'exemple désastreux de l'Oxycontin aux États-Unis

Le financement de la formation médicale continue par l'industrie peut aussi conduire à des catastrophes en termes de santé publique comme le montre l'exemple de la promotion de l'Oxycontin aux États-Unis où les laboratoires Purdue ont organisé plus de 20 000 programmes éducatifs [5]. « *Les séances de formation étaient organisées et financées par l'industrie pharmaceutique, dirigées par des médecins parrainés par l'industrie et agréées par des organismes professionnels. (...) Aux États-Unis, les ventes d'Oxycontin ont grimpé de 48 millions \$ US en 1996 à près de 1,1 milliard \$ US en 2000. Par ailleurs, les renseignements éducatifs disséminés par Purdue sur l'Oxycontin sous-représentaient les risques de dépendance et de toxicomanie* » [5]. On connaît la suite, avec une « épidémie » de surdosages avec ce médicament.

Et en France qu'en est-il ?

Si la base de données publique Transparence – Santé (transparence.sante.gouv.fr), mise en place à la suite de la loi Bertrand collige les « gratifications » d'hospitalité dès 10 euros, nous n'avons pas connaissance de travaux scientifiques menés à partir de ces données.

Alors qu'aux États-Unis ce sujet est commenté, de longue date, dans les plus prestigieux journaux médicaux [6, 7], la réflexion en France nous paraît pour l'essentiel limitée aux responsables et déontologues des agences sanitaires et à quelques cercles qui restent marginaux comme le Formindep.

Sans doute, en France comme aux États-Unis [6], les médecins considèrent-ils que seuls leurs confrères, mais non eux-mêmes, sont influen-

cés par les repas et autres cadeaux de l'industrie.

1. Mintzes B, Swandari S, Fabbri A, et al. Does industry-sponsored education foster overdiagnosis and overtreatment of depression, osteoporosis and overactive bladder syndrome? An Australian cohort study. *BMJ Open* 2018 ; 8 : e019027. doi:10.1136/bmjopen-2017-019027.
2. Fabbri A, Grundy Q, Mintzes B, et al. Pharmaceutical industry-funded events for health professionals: an analysis of data released under Australian transparency rules. *BMJ Open* 2017 ; 7 : e01670.
3. Gerson M. Agomélatine : minimisation du risque hépatique ? *Médecine* 2015 ; 11 : 117.
4. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry. Is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000 ; 283 : 373-380.
5. Spithoff S. L'implication de l'industrie dans la formation médicale continue. Le temps est venu de dire non. *Med Fam Can* 2014 ; 60 : 700-3.
6. Dana J, Loewenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from Industry. *JAMA* 2003 ; 290 : 252-5.

7. Morris L, Taitsman JK. The agenda for continuing medical education – limiting industry's influence. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2478-82.



Que retenir pour notre pratique ?

- En Australie et aux États-Unis, la formation continue financée par l'industrie paraît avoir favorisé le « mauvais usage » de certains médicaments. Qu'en est-il en France où la réflexion et les recherches sur ce sujet sont moins actives que dans les pays anglo-saxons ?
- Le temps ne serait-il pas venu de dire non à l'implication de l'industrie dans la formation médicale continue comme l'a écrit un médecin de famille de Toronto [5] ?

Démence : de nouvelles données épidémiologiques

• Mots clés : démence [dementia]

Deux équipes, l'une française et l'autre franco-canadienne, ont étudié l'association entre, d'une part, les troubles de l'audition et, d'autre part, l'alcoolisme, et la survenue d'une démence.

La première étude a utilisé les données de la cohorte de l'étude Paquid (Personnes Agées Quid), soit 3 777 individus âgés d'au moins 65 ans (âge moyen 75 ans), vivant à domicile en Gironde ou en Dordogne et suivis au maximum 25 ans [1].

À l'entrée dans l'étude, 1 289 d'entre eux déclaraient des troubles de l'audition. Le risque de survenue d'une démence est augmenté chez eux : HR = 1,18 (IC 95 % 1,02-1,36 ; p = 0,0238). Cette association n'est pas retrouvée chez les personnes qui utilisent une aide auditive.

La deuxième étude a utilisé la base de données du PMSI, soit 31 624 156 adultes sortis des hôpitaux français entre 2008 et 2013 [2]. Les auteurs ont analysé les données de 1 109 343 patients pour lesquels le diagnostic de démence a été retenu. Pour 57 353 (5,2 %) d'entre eux, le diagnostic a été porté de démence d'apparition précoce, avant l'âge de 65 ans. Pour la majorité (57 %), il y avait un lien avec l'alcoolisme : soit un diagnostic de démence lié à l'alcoolisme (22 338 ; 38,9 %), soit un diagnostic associé de troubles d'usage de l'alcool (10 115 ;

17,6 %). Les troubles d'usage de l'alcool constituaient le principal facteur de risque modifiable d'apparition d'une démence ; HR respectifs pour les femmes et les hommes : 3,34 (3,28-3,41) et 3,36 (3,31-3,41).

Les auteurs ont modélisé les données et noté que l'effet de l'alcoolisme pourrait être plus important que celui des facteurs de risque classiques de démence. Une mise au point récente [3] a identifié neuf facteurs de risque potentiellement modifiables de la démence et calculé, après modélisation, que leur élimination réduirait de plus d'un tiers le risque de démence. Ce sont : l'absence d'éducation en secondaire, les troubles de l'audition (facteur qui pèse le plus), l'HTA, l'obésité, le tabagisme, la dépression, la sédentarité, l'isolement social et le diabète.

Les auteurs de l'éditorial associé [4] s'interrogent sur les raisons de l'oubli de l'alcoolisme comme facteur de risque d'une démence ; ils observent que la plupart des études ont mis l'accent sur l'effet protecteur possible d'une consommation modeste d'alcool alors que le rôle délétère d'une consommation importante est souvent négligé et que la modélisation effectuée par les auteurs de l'étude analysée ci-dessus attribue plus de poids à l'alcoolisme qu'au tabagisme, à la dépression ou à la démence.

1. Amieva H, Ouvrard C, Meillon C, et al. Death, depression, disability and dementia associated with self-reported hearing problems: a 25-year study. *J Gerontol*. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx250>
2. Schwarzinger M, Pollock BG, Hasan OSM, et al. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a nationwide retrospective cohort study? *Lancet Pub Health* 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30022-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30022-7).
3. Livingston G, Sommerlad A, Orgetta V, et al. Dementia prevention, intervention and care. *Lancet* 2017 ; 390 : 2673-734.
4. Ballard C, Lang I. Alcohol and dementia: a complex relationship with potential for dementia prevention. *Lancet Pub Health* 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30031-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30031-8)



Que retenir pour notre pratique ?

- Ces deux études illustrent la grande diversité des facteurs de risque des démences. Nombre d'entre eux sont des facteurs de risque potentiellement modifiables.
- La prévention est donc multifactorielle. Nous avons déjà évoqué dans cette rubrique le rôle bénéfique du régime méditerranéen et de l'activité physique ; les résultats de ces deux études suggèrent qu'appareiller les malentendants et sevrer les alcooliques participent aussi à cette prévention.

Céphalées : quelle place pour l'imagerie en soins primaires ?

• Mots clés : céphalées [headache disorders]

Une étude australienne a analysé la place et la pertinence des examens d'imagerie dans la prise en charge des céphalées.

L'auteur a colligé les dossiers d'adultes pris en charge pour des céphalées, pendant une période de sept ans, dans trois cabinets de médecine générale [1].

Sur un total de 517 patients, 109 (21 %) ont nécessité une imagerie crânienne et 14 (2,7 %) des imageries répétées. Les trois quarts des patients étaient des femmes et la majorité des céphalées étaient récidivantes (57 %) et/ou sévères (62 %). L'auteur notait la présence de « drapeaux rouges », situations au cours desquelles l'imagerie doit être envisagée, chez 78 % des patients. Des recommandations australiennes énumèrent une quinzaine de drapeaux rouges tels que l'apparition de signes neurologiques, des antécédents de cancer ou d'immunodépression ou un traitement anticoagulant [2]. Sur ces 109 patients, seuls 12 (11 %) présentaient des anomalies à l'imagerie susceptibles d'expliquer leurs céphalées. Les patients présentant

une comorbidité psychiatrique étaient moins susceptibles de présenter des lésions expliquant leurs céphalées.

Faut-il pour autant priver ces patients d'imagerie ?

Un essai randomisé mené à Londres avait inclus 150 patients souffrant de céphalées quotidiennes et adressés à une consultation spécialisée [3]. Un des deux groupes de patients a bénéficié d'une IRM systématique. Chez les patients présentant un score *Hospital anxiety and depression scale* (HADS) positif, le coût de la prise en charge ultérieure était moindre car ils consultaient moins par la suite.

Une autre équipe londonienne avait interrogé 19 adultes, âgés de 23 à 63 ans et adressés, environ deux ans auparavant, par leur médecin de famille à un neurologue pour des céphalées. Les patients avaient déclaré que l'imagerie avait soulagé leurs craintes et parfois leurs céphalées elles-mêmes [4].

1. Ifediora CO. Insights into radiographic investigations for headaches in general practice. *Fam Pract* 2018 ; 1-8. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz136>

2. Government of Western Australia. Diagnostic imaging pathways – headache (adult) 2017. <http://www.imagingpathways.health.wa.gov.au/index.php/imagingpathways/neurological/headache#pathway>

3. Howard L, Wessely S, Leese M, et al. Are investigations anxiolytic or anxiogenic? A randomised controlled trial of neuroimaging to provide reassurance in chronic daily headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 1558-64.

4. Ridsdale L, Noble AJ, Nadeem F, Morgan M. Headache: the patient's view. *J Neurol Neurosurg* 2014 ; 1 : 5



Que retenir pour notre pratique ?

- L'imagerie a une place limitée dans la prise en charge des céphalées de l'adulte.
- Faut-il résister aux demandes d'imagerie des patients ou y accéder ? La réponse n'est pas si simple.

Diabète gestationnel : quelle surveillance après la grossesse ?

• Mots clés : diabète de la gestation ; surveillance [gestational diabetes ; monitoring]

L'American college of obstetricians and gynecologists vient de publier de nouvelles recommandations sur la prise en charge du diabète gestationnel. Nous mettons l'accent sur la surveillance après la grossesse qui relève habituellement du médecin de famille.

L'American college of obstetricians and gynecologists (ACOG) classe ses recommandations sur la surveillance après la grossesse en niveau C, c'est à dire consensus et opinion d'experts, et les formule ainsi [1] :

« Un dépistage entre 4 et 12 semaines est recommandé pour toutes les femmes afin d'identifier un diabète, une hyperglycémie à jeun ou une intolérance au glucose » (...). Pour la

suite, l'American diabetes association et l'ACOG recommandent un dépistage tous les un à trois ans. L'argumentaire rappelle que 15 % à 70 % de ces femmes présenteront un diabète ultérieurement et précise que l'HGPO a une plus grande sensibilité que la glycémie à jeun.

En France, nous disposons :

– du rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel de juillet 2005, mais toujours référencé sur le site de la HAS qui précise : « l'intérêt du dépistage et du diagnostic du diabète gestationnel par des tests de charge en glucose pour la prévention du diabète de type 2 à distance de la grossesse n'est pas démontré » ;

– du référentiel de la HAS « prévention et dépistage du diabète de type

2 et des maladies liées au diabète » d'octobre 2014, qui recommande de doser la glycémie veineuse à jeun tous les un à trois ans en présence d'un antécédent personnel de diabète gestationnel, comme en présence d'un autre facteur de risque ;

– des recommandations pour la pratique clinique de décembre 2010 élaborées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français et par la Société francophone du diabète : « le dépistage du DT2 est recommandé lors de la consultation postnatale, avant une nouvelle grossesse puis tous les un à trois ans, selon les facteurs de risque, pendant au moins 25 ans (accord professionnel) (...). Le dépistage peut être réalisé par la glycémie à jeun ou l'HGPO. La sensibilité de la glycémie à jeun pour

Le diagnostic de DT2 est inférieure à celle de l'HGPO (grade A). Le dosage de l'HbA1c est simple et pragmatique, mais n'est pas actuellement recommandé en France ».

Au total, le faible niveau de preuve explique les divergences de ces quatre

recommandations, dont deux de la HAS. Il reste à en faire la synthèse...

1. ACOG practice bulletin. *Obstet Gynecol* 2018 ; 131 : e49-64.



Quand l'équilibration d'un diabète aggrave la rétinopathie

• Mots clés : rétinopathie diabétique [diabetic retinopathy].

Lors de la rééquilibration rapide d'un diabète, on observe parfois une aggravation initiale d'une rétinopathie.

Une telle évolution a été observée pour la première fois dans les années 1980 lors du traitement de jeunes patients diabétiques de type 1 mal équilibrés par pompe portable à insuline : chez certains d'entre eux, une rétinopathie sévère non proliférative évoluait en trois à six mois en rétinopathie sévère proliférative.

Les auteurs d'une revue générale notent qu'une telle aggravation peut survenir lors de toute rééquilibration rapide quel que soit le traitement : insulinothérapie intensive dans le diabète de type 1, mise en route d'une insulinothérapie dans le diabète de type 2, transplantation du pancréas, chirurgie bariatrique [1].

Une aggravation de la rétinopathie survient chez environ 10 à 20 % des

patients. Les auteurs ont identifié trois facteurs de risque : la durée du diabète, la durée et l'importance du déséquilibre glycémique et la sévérité de la rétinopathie initiale.

N'oublions pas qu'à plus long terme plusieurs essais randomisés et des méta-analyses ont démontré le bénéfice d'un meilleur équilibre glycémique sur l'évolution d'une rétinopathie. Mais il n'est pas démontré que contrôler la vitesse ou l'importance de la baisse de l'hémoglobine glyquée diminue le risque d'aggravation initiale d'une rétinopathie.

1. Feldmann-Billard S, Larger É, Massin P. Early worsening of diabetic retinopathy after rapid improvement of blood glucose control in patients with diabetes. *Diab Metab* 2018 ; 44 : 4-14.

~ **Liens d'intérêts** : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.



Que retenir pour notre pratique ?

- Les sociétés savantes et la HAS divergent dans leurs recommandations ; seul le dosage systématique de la glycémie à jeun tous les un à trois ans après 45 ans fait consensus.
- Les conseils hygiéno-diététiques feront aussi sans doute l'unanimité.



Que retenir pour notre pratique ?

- Chez un patient pour lequel on a prévu la rééquilibration rapide d'un diabète déséquilibré, un examen du fond d'œil est un préalable indispensable, y compris dès la découverte d'un diabète de type 2. Si un traitement par laser est indiqué, il doit être mis en œuvre immédiatement.
- Par la suite, une surveillance du fond d'œil est nécessaire. Un rythme trimestriel est préconisé chez les patients à plus haut risque d'aggravation d'une rétinopathie.