

Médecine fondée sur les niveaux de preuve : tenir compte des données manquantes

Evidence-Based Medicine: Taking Into Account Missing Data

Doubovetzky JV (*)

Résumé

Pour prendre leurs décisions, les praticiens aimeraient tout savoir des bénéfices et des risques comparés de toutes les options thérapeutiques disponibles. Mais beaucoup de ces données n'existent pas. Pourtant, tenir compte de ces données manquantes est indispensable à l'évaluation comparative des traitements disponibles. Les données manquantes sont souvent des données de pharmacovigilance pour les spécialités médicamenteuses récentes, et des données d'efficacité pour les médicaments anciens, ce qui introduit un biais d'évaluation. La pertinence clinique des critères d'évaluation de nombreux essais thérapeutiques peut être mise en doute, et on manque souvent de données cliniques solides (comme des données de mortalité), même pour des médicaments récents. A efficacité similaire, la prise en compte des données manquantes pousse à utiliser en priorité les médicaments dont les effets indésirables sont les mieux connus, c'est-à-dire les plus anciens ou les plus prescrits. La recherche des données manquantes et la réflexion à leur propos joue aussi un rôle dans l'évaluation des techniques de diagnostic et de dépistage.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,2:193-9

Mots clés : evidence-based medicine ; essai clinique ; évaluation résultats traitement ; techniques et procédés diagnostiques ; dépistage systématique ; évaluation risque.

Summary

In order to make the best decisions, clinicians would like to have complete information concerning the comparative risks and benefits of all the therapeutic options at their disposition. Unfortunately, much of the data required doesn't exist. Nevertheless, in the comparative evaluation of available treatments, it is essential to take into account missing data. For recently introduced drugs, data concerning adverse effects are often lacking, whereas in the case of well-known drugs, their effectiveness is often poorly documented. This fact can introduce a systematic evaluation bias. The clinical relevance of the evaluation criteria used in many therapeutic trials may be questionable and hard clinical data (on mortality for instance) is often lacking, even in the case of new treatments. Given the same effectiveness, if weight is given to missing data, subscribers are influenced to prescribe drugs whose adverse effects are well-known, i.e. the better-established or more frequently prescribed treatments. Taking into consideration missing data is also important for evaluating diagnostic and screening techniques.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,2:193-9

Key words: evidence-based medicine; clinical trials; treatment outcome; diagnostic techniques and procedures; mass screening; risk assessment.

(*) Médecin généraliste et rédacteur scientifique.

Adresse pour correspondance : Dr Jean Doubovetzky, Centre médical de Cantepau, 14, boulevard du Maréchal-Lannes, 81000 Albi, e-mail : Dr.j.doubovetzky@wanadoo.fr

I. INTRODUCTION

Pour prendre ses décisions, quel praticien n'a pas rêvé de tout connaître des maladies et de leurs effets prévisibles, des tests diagnostics et de leur valeur prédictive, des thérapeutiques disponibles et de leurs bénéfices et risques comparés ? Un tel savoir universel n'existe évidemment pas plus en médecine que dans aucun autre domaine des connaissances. Et pour aller au bout de la démarche clinique rationnelle, pour véritablement fonder ses décisions sur les niveaux de preuve, il faut tenir compte du fait que nombre de données désirables manquent, et qu'elles ne manquent pas de la même manière, ou avec la même acuité, dans tous les domaines du diagnostic, du pronostic et de la thérapeutique. Il peut sembler paradoxal de vouloir tenir compte de ces données manquantes, puisque, par définition, elles semblent inaccessibles. C'est pourtant possible, lorsque dans les deux bras d'une comparaison, l'un comporte des données cruciales et pas l'autre, ou lorsque l'absence de certaines données affecte presque toujours les conclusions de la même manière. Autrement dit, quand les données manquantes sont à l'origine d'un biais systématique, il devient possible, voire nécessaire, d'en tenir compte dans le raisonnement clinique. Tel est notamment le cas dans le domaine de l'évaluation comparative des thérapeutiques, mais aussi parfois des autres traitements et des moyens de diagnostic ou de dépistage.

Quelles sont ces données manquantes ? Certaines données n'existent pas, parce que les études nécessaires pour les recueillir n'ont pas été réalisées, soit pour des raisons pragmatiques (études impossibles à effectuer), soit pour des raisons économiques. D'autres données existent, mais ne sont pas publiées, ou sont publiées dans des documents difficiles d'accès. On peut y adjoindre les données publiées et accessibles, mais qui demandent un effort d'extraction lors de la lecture des articles publiés, parce qu'elles sont présentées de telle manière que nombre de lecteurs ne se rendent pas compte de leur importance.

II. LES DONNÉES QUI N'EXISTENT PAS

1. Concernant les nouveaux médicaments

1.1. L'absence de critères cliniques

De nombreux médicaments sont commercialisés après une évaluation portant uniquement sur des critères d'évaluation intermédiaires¹. Mais ce n'est

1. Dans les essais cliniques, on parle de critères d'évaluation finaux lorsqu'ils portent directement sur les éléments qui intéressent le patient, comme la mortalité, la morbidité, la diminution du handicap ou de la douleur, les effets indésirables, etc. On parle de critère d'évalua-

pas parce qu'un médicament a une activité (*efficacy*), qu'il a un effet sur l'organisme, que cette activité correspond à une efficacité clinique (*effectiveness*). Par exemple, la plupart des anti-hypertenseurs ont été commercialisés après démonstration de leur capacité à faire baisser la pression sanguine artérielle. Mais réduisent-ils les risques d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, et surtout de décès ? Sur ces critères cliniques, certains diurétiques thiazidiques et certains bêta-bloquants ont fait la démonstration de leur efficacité clinique, donc de leur utilité, ce qui n'est pas le cas des autres classes thérapeutiques, sauf pour un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le *captopril* (Lopril® et autres), chez les hypertendus diabétiques non insulino-dépendants [1]. Dans l'analyse du rapport bénéfices/risque comparé des anti-hypertenseurs, la prise en compte des données manquantes aboutit à recommander l'utilisation des diurétiques thiazidiques et de certains bêta-bloquants en première intention, comme l'ont fait la revue *Prescrire*, mais aussi de grandes agences américaine, canadienne ou britannique [1-4]. Leur non-prise en compte aboutit à recommander indistinctement les diurétiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les inhibiteurs calciques, comme l'a fait l'Organisation mondiale de la santé en 1999 [5], déclenchant ainsi une vigoureuse polémique [6].

1.2. L'absence de données de pharmacovigilance

Au moment de la mise sur le marché d'un nouveau médicament, on dispose d'essais cliniques portant sur quelques dizaines, quelques centaines ou (rarement) quelques milliers de patients. Leurs dimensions (le nombre de patients à inclure dans l'essai) ne sont pas calculées pour permettre la quantification des effets indésirables relativement fréquents, ni la détection des effets indésirables rares. Les patients de ces essais sont en principe sélectionnés pour constituer des groupes homogènes et représentatifs des patients concernés [7], mais ces deux exigences sont contradictoires, et c'est souvent la première qui l'emporte : pour éviter toute interférence compliquant l'interprétation des résultats, les patients atteints de polyopathologies et les

tion intermédiaires (ou critères de substitution) dans tous les autres cas. Trisha Greenhalgh a défini avec humour les critères intermédiaires comme « une variable relativement facile à mesurer et qui prédit un résultat rare ou lointain, dû à l'administration d'un toxique (par exemple un polluant) ou à une intervention thérapeutique (par exemple une opération chirurgicale ou un conseil), mais qui ne mesure pas de manière intrinsèque et directe les effets indésirables ou le bénéfice clinique » (Greenhalgh T. *Savoir lire un article médical pour décider*. Meudon:RanD;2000). Les mesures pharmacocinétiques, l'aspect de la muqueuse gastrique en endoscopie, les variations des marqueurs biochimiques dans le plasma ou les urines, les images radiologiques ou autres, la mesure de la pression sanguine artérielle sont quelques exemples de critères intermédiaires.

patients polymédiqués sont généralement exclus. Le suivi des patients est strict, dans une ambiance qui encourage l'observance du traitement.

Par conséquent, au moment où un nouveau médicament est commercialisé, on ignore ses éventuels effets indésirables rares, et il est prudent de conserver des doutes sur son efficacité et sa sécurité d'emploi en situation réelle, c'est-à-dire chez des patients « courants », non sélectionnés, parfois polymédiqués, et dont l'observance est variable. On ignore généralement le comportement du traitement dans certaines sous-populations de patients, parfois très importantes, comme les femmes, largement sous-représentées dans les essais cliniques alors qu'elles semblent plus sujettes aux effets indésirables des médicaments que les hommes [8]. D'autres populations sous-représentées sont les enfants [9], les personnes très âgées, les diabétiques, les insuffisants respiratoires ou cardiaques, les hypertendus, les cancéreux, les patients atteints d'affections ophtalmologiques, etc. Les études de pharmacocinétique parfois effectuées chez quelques patients insuffisants hépatiques ou rénaux ne remplacent pas l'expérience clinique. On ignore également beaucoup de choses sur les interactions médicamenteuses.

Ces données finissent par s'accumuler avec le temps, grâce aux notifications spontanées d'effets indésirables et aux études de pharmacovigilance. Ces études sont cependant le plus souvent centrées sur les hôpitaux ou sur des réseaux relativement étroits de spécialistes ; il s'agit souvent d'études a posteriori, sujettes à de nombreux biais, dont l'interprétation est délicate. Il faut parfois de nombreuses années après la commercialisation d'une nouvelle spécialité pour que les données de pharmacovigilance la concernant deviennent fiables. Et une fois que ces données existent, encore faut-il qu'elles soient rendues accessibles pour que les cliniciens puissent en tenir compte...

Les cliniciens ont parfois l'impression qu'un médicament destiné au traitement d'une affection bénigne ne fait courir que des risques négligeables d'effets indésirables. Cette appréciation est régulièrement contredite par les données de pharmacovigilance : en France, les arrêts de commercialisation pour effets indésirables graves concernent le plus souvent des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antalgiques, des traitements dermatologiques, neurologiques et psychiatriques [10, 11]. Mais ils peuvent aussi toucher les médicaments de phytothérapie simple comme la *germandrée petit-chêne* [12], ou complexes comme *Elementiel circulation*[®] [13], des « protecteurs hépatiques » comme le *cianidanol* (Catergène[®]) [14, 15] ou le *timonacil* (Hépalidine[®]) [16], des veinotropes comme l'*extraît catéchique* (Eucatex[®]) [16], etc.

1.3. Interférence entre les risques de la maladie et les risques du traitement

Il convient d'être particulièrement attentif lorsqu'un traitement n'a été évalué que sur des critères intermédiaires, alors qu'il doit traiter une pathologie grave, et que ses effets indésirables potentiels sont difficiles à distinguer des risques propres de la maladie. Un exemple typique est celui du *flécaïnide* (Flécaïne[®]) dans le traitement des troubles du rythme cardiaque. Lors de sa commercialisation en France, certains auteurs ont souligné que l'efficacité électrocardiographique de ce médicament ne permettait pas de préjuger de son effet clinique, en particulier sur le risque de mort subite [17]. D'autant que, comme tous les anti-arythmiques, le *flécaïnide* est également pro-arythmogène, de sorte qu'après une mort subite, il est impossible de savoir si sa cause était l'arythmie cardiaque ou le médicament utilisé pour tenter de la combattre. A noter que ce problème complexe se posait alors dans les mêmes termes pour les autres anti-arythmiques de la classe I, notamment la *cibenzoline* (Cipralan[®], Exacor[®]), le *propafénone* (Rythmol[®]) ou la *quinidine* (Cardioquine[®], Longacor[®], Quinidurule[®]) [18]. L'essai CAST (pour Cardiac arrhythmia suppression trial), initié et financé par un organisme d'État américain (le *National Heart Lung and Blood Institute*), a alors évalué deux anti-arythmiques de classe I *versus* placebo : le *encaïnide* (non commercialisé en France) et le *flécaïnide* (Flécaïne[®]), choisis pour leur efficacité électrocardiographique (capacité de réduire de plus de 70 % l'extrasystolie ventriculaire chez environ 80 % des patients) chez les malades ayant une arythmie ventriculaire asymptomatique dans le post-infarctus [19]. Résultat : une surmortalité dans les groupes traités par *encaïnide* ou par *flécaïnide* par comparaison avec groupes placebo, conduisant à une restriction des indications du *flécaïnide* en France [20]. L'essai CAST n'a pas résolu tous les problèmes posés par les anti-arythmiques, et on manque toujours des données qui permettraient de répondre aux questions suivantes. Le *flécaïnide* est-il susceptible de provoquer des troubles du rythme grave et des morts subites chez d'autres patients dans ses indications restantes, en dehors des suites d'infarctus du myocarde ? Quels sont les effets indésirables des autres anti-arythmiques du groupe I ? Leur seul avantage par rapport au *flécaïnide* serait-il de n'avoir pas fait l'objet d'essais évaluant la mortalité ? Est-ce la seule raison du maintien de leurs indications officielles, ou bien existe-t-il des données rassurantes les concernant ? En 1994, une synthèse de la revue *Prescrire* montrait que, dans les troubles du rythme auriculaire, une méta-analyse concluait à une surmortalité chez les patients traités par quinidine, et ne trouvait aucune autre publication pertinente pour répondre à ces ques-

tions [21]. En l'an 2001, le Guide national de prescription indique toujours « *La surmortalité attribuée au flécaïnide dans un essai réalisé après infarctus du myocarde, et les lacunes de l'évaluation des autres anti-arythmiques incitent à limiter les indications des anti-arythmiques de ce groupe* » [22]. Et les auteurs de *Décider pour traiter* (version française de *Clinical Evidence*) estiment que « *ces produits [les anti-arythmiques de classe I] ne devraient pas être utilisés chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde ou présentant une maladie coronarienne* » [23].

La problématique des effets indésirables semblables au risque de la maladie, et donc difficiles à détecter par les méthodes classiques de pharmacovigilance, concerne d'autres domaines que la cardiologie. En psychiatrie, par exemple, les essais cliniques des antidépresseurs demeurent fondés sur des critères liés à des questionnaires : aucun essai clinique n'a pris pour critère de jugement la mortalité ou le risque suicidaire. Il n'est donc pas étonnant que depuis des années, il soit difficile de dire si certains antidépresseurs diminuent ou augmentent le risque de suicide [24-28].

2. Concernant les anciens médicaments

Les médicaments anciennement mis sur le marché présentent au moins l'avantage d'avoir fait l'objet d'une expérience clinique sur des milliers ou des centaines de milliers de patients non sélectionnés : assez pour qu'on en connaisse les interactions médicamenteuses et les effets indésirables en situation réelle d'utilisation.

En revanche, les études d'efficacité datent parfois d'une époque où la technicité des essais cliniques était moindre et où les agences de régulation n'avaient pas les mêmes exigences vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques. Les indications initiales ne reposent donc parfois que sur une tradition d'utilisation, et non sur des données cohérentes. Dans nombre de cas, cela signifie que l'efficacité réelle de ces médicaments est faible, peut-être de l'ordre du placebo. En l'absence d'essai clinique adéquat, il peut être très difficile de distinguer l'effet pharmacologique d'un médicament d'un effet placebo, la satisfaction des patients n'étant en rien un critère déterminant dans ce domaine. C'est alors que des données adjacentes en provenance de disciplines parfois méprisées, comme l'histoire de la médecine ou la pharmacologie sociale, peuvent donner des indications précieuses. Par exemple, l'histoire peut nous apprendre qu'en Angleterre, dans certaines stations, l'eau thermale a d'abord été utilisée en bain et en douche, puis sous forme de boisson (sans que les indications en soient modifiées) [29], avant que les cures thermales passent de mode et disparaissent [30]. Ou bien la pharmacologie sociale peut nous montrer que 80 % de tous les médicaments « veinoto-

niques » produits au monde sont consommés en France [31]. De telles informations font douter de l'efficacité clinique de ces traitements.

Mais dans d'autres cas, l'absence d'essai peut au contraire dissimuler des propriétés cliniques utiles, sous-employées, car mal connues. Aucun laboratoire pharmaceutique n'a intérêt à entreprendre des essais cliniques difficiles et coûteux pour démontrer l'efficacité d'une spécialité ancienne, vendue à bas prix, dans une indication concernant seulement quelques centaines de patients, ou d'une molécule non brevetable, ou dont la durée restante de protection par brevet est courte. Malgré l'adoption par les États-Unis [32], puis par le Japon et l'Europe [33] d'une réglementation définissant et favorisant certains « médicaments orphelins », les données manquent pour nombre de molécules ou d'indications.

Les données économiques jouent donc un rôle précieux dans l'évaluation des données manquantes des médicaments anciens. Si leur indication est économiquement importante (par exemple, la dégradation des fonctions cognitives ou de la fonction visuelle chez les personnes âgées), il est logique de penser que les laboratoires concernés ont entrepris des essais à visée démonstrative, et si aucun n'est publié, on peut légitimement supposer que ces essais ont été négatifs. Si l'indication est sans valeur économique et si les données concernant cette « indication orpheline » manquent, il est souhaitable de favoriser l'organisation d'essais.

III. LES DONNÉES EXISTANTES, MAIS NON PUBLIÉES

1. Les données restées confidentielles

Un mot vient d'en être dit. Alléguant du secret industriel, les laboratoires pharmaceutiques conservent le copyright du protocole et des résultats des essais qu'ils organisent ou financent. Si les résultats ne sont pas en leur faveur, la tentation est alors grande de ne pas les proposer à publication. Un tel comportement est à présent combattu par la *World Medical Association*, dont la dernière version de la Déclaration d'Helsinki stipule que « *Les résultats, négatifs comme positifs, doivent être publiés ou rendus publics d'une autre manière* » (art. 27) [34]. La non-publication des résultats négatifs ou non significatifs n'en est pas moins fréquente. Les chercheurs cliniciens comme les agences du médicament (comme l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) sont liés par ces considérations de copyright et de secret industriel. D'autre part, il est bien connu qu'à qualité égale, les essais négatifs sont plus souvent reje-

tés par les revues de publication, et font aussi l'objet d'une autocensure de la part des chercheurs [35-38]. C'est le « biais de publication », connu depuis longtemps, et évidemment impossible à évaluer individuellement, spécialité par spécialité ou traitement par traitement, à moins de mener une enquête exhaustive sur les recherches non publiées.

Du point de vue des cliniciens, des patients et des organismes payeurs, il serait utile que soit constitué un registre des essais cliniques en cours, et un registre des résultats, afin que les cliniciens, chercheurs et patients aient accès au protocole, et aussi aux résultats, après la fin de l'essai [39-40]. Ce pourrait être une condition préalable à remplir pour la publication des résultats des essais dans les grandes revues, et pour leur utilisation dans un dossier administratif (par exemple de mise sur le marché ou de modification des indications) ou pour de la publicité.

2. Les données difficiles d'accès

Le biais de publication ne concerne pas seulement les essais positifs ou négatifs. Etant donné la domination du monde anglo-saxon, il existe aussi un biais géographique ou culturel, et un biais linguistique. Autres données difficiles d'accès, les synthèses, qui ne sont pas nécessairement considérées comme des travaux de recherche par les bases de données, et ne sont donc pas forcément indexées, notamment lorsqu'elles sont publiées sous forme de rapport. Le seul moyen est alors de s'adresser à un(e) documentaliste spécialisée ayant une bonne connaissance des sources de littérature dite « grise ».

Tout aussi difficiles d'accès sont certaines données de pharmacovigilance, notamment en France. Les informations sont recueillies par les centres régionaux de pharmacovigilance, sont souvent mises en commun au niveau national, et fondent les décisions de l'Agence de sécurité sanitaire. Elles sont donc connues de quelques experts, notamment universitaires, mais elles ne sont pas nécessairement publiées : au bout du compte, que les données aient servi à prendre une décision ou non, elles demeurent souvent partiellement ou totalement inaccessibles. Et on rêve d'une mise systématique à la disposition du public, même sous une forme relativement brute, par exemple sur un site Internet.

3. Les données publiées, mais statistiquement non exploitées

Ces données ne sont que partiellement absentes, et l'esprit critique des lecteurs peut leur permettre de percevoir l'erreur, et parfois de la corriger. C'est le

cas lorsque, dans un essai, un calcul préalable de puissance² est décrit, qui définit par conséquent un critère principal de jugement³, et que les paragraphes « résultats » et « discussion » ne mentionnent pas de calcul statistique concernant ce critère principal de jugement (en général, elles décrivent alors longuement des analyses de sous-groupes). Les données brutes sont parfois présentes dans un tableau, ou au détour d'une phrase, et il ne tient finalement qu'au lecteur de les ramasser pour les exploiter.

On peut donner deux exemples de ces données inexploitées, dont la valeur statistique est par conséquent manquante. Un essai randomisé a comparé un traitement par radiothérapie à l'abstention chez des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge : ses auteurs ont présenté une analyse de sous-groupes sans valeur démonstrative, aboutissant à une conclusion optimiste sur l'efficacité de la radiothérapie [41]. Ce sont d'autres auteurs qui, à l'occasion de la publication d'un autre essai, ont repris les données publiées mais non exploitées concernant le critère principal de jugement de cet essai, et qui ont montré qu'il était en fait négatif [42]. L'autre exemple porte sur l'évaluation de l'efficacité du dépistage du cancer du sein par mammographie systématique, efficacité reconnue par la plupart des synthèses systématiques réalisées dans le monde, l'avant-dernière en date étant celle publiée par l'ANAES en 1999 [43]. Jusqu'à ce qu'une méta-analyse discordante soit effectuée par la *Collaboration Cochrane*, et publiée début 2000 [44]. Ses auteurs avaient observé de nombreuses erreurs méthodologiques, conduisant à relativiser les résultats. Par exemple, dans les essais suédois de la mammographie, la mortalité a initialement été présentée comme identique dans les différents groupes. Mais les chiffres présentés avaient fait l'objet d'un ajustement *a posteriori*, non mentionné. Il fallait un esprit acéré pour déceler les incohérences des chiffres présentés, et remonter aux chiffres bruts avant de découvrir qu'en réalité, la mortalité avait été plus élevée dans les groupes mammographiés que dans les groupes témoin (RR

2. Le calcul préalable de puissance utilise les données d'essais antérieurs de petite dimension pour calculer le nombre de patients à inclure pour avoir (par exemple) 80 % de chances de déceler une différence de 10 % entre les deux groupes de l'essai, sur un critère de jugement donné, qui est ipso facto le critère de jugement principal (lire note 3).

3. Dans les essais thérapeutiques à visée démonstrative, les auteurs doivent choisir à l'avance un critère principal de jugement, et éventuellement un ou deux critères secondaires de jugement. La multiplication des critères de jugement augmente le risque d'erreur bêta (dire à tort qu'une différence existe). Et la définition *a posteriori* de nouveaux critères de jugement (en fonction des résultats) est une méthode qui ne permet pas de conclure (elle peut servir à envisager de nouveaux essais à visée démonstrative avec ces nouveaux critères, et à effectuer un calcul de puissance pour ces nouveaux essais, mais ce n'est pas une méthode démonstrative).

1,06, CI à 95 % 1,04-1,08, $p < 0,0001$). Les données manquantes changeaient tout : elles démontraient la présence d'un biais suffisamment important pour modifier les données de mortalité. Leur prise en compte a conduit les auteurs de la *Collaboration Cochrane* à conclure que les données des essais ne démontraient pas l'efficacité du dépistage du cancer du sein par mammographie.

IV. RAISONNER À L'AIDE DES DONNÉES MANQUANTES

En définitive, les données manquantes introduisent le plus souvent un biais qui fait pencher l'évaluation du rapport bénéfices/risques en faveur de l'utilisation du médicament (ou d'une technique de diagnostic), soit en majorant les bénéfices, soit en diminuant les risques.

Dans beaucoup de cas, il est difficile de corriger ce biais autrement qu'en demeurant sceptique et méfiant, et en se rappelant que nos conclusions sont fragiles. Il est notamment prudent de toujours chercher s'il existe des données sur la morbidité et la mortalité, pour vérifier si elles vont dans le même sens que les conclusions des auteurs, surtout si ceux-ci fondent leurs recommandations sur des critères intermédiaires.

Dans le cas de l'évaluation comparative des médicaments, on peut cependant aller un peu plus loin. Puisque la sécurité d'emploi est mieux établie pour les médicaments les plus anciens et les plus utilisés, lorsqu'on a le choix entre une spécialité récemment mise sur le marché et une spécialité ancienne, à rapport bénéfices/risque⁴ apparent analogue, il est logique de choisir la spécialité la plus ancienne ou la plus utilisée. Cette attitude, qui va à contre-courant de la mode, est celle qui tient le mieux compte des données manquantes.

Remerciements à Monsieur le D^r Francis Blanc et à Monsieur le P^r Jean-Louis Montastruc.

RÉFÉRENCES

1. *Prescrire rédaction. Médicaments anti-hypertenseurs : diurétiques et bêtabloquants sont les mieux évalués. Revue Prescrire 1999;19:288-96.*
2. *National Institutes of Health. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high*
4. Le « rapport bénéfices/risques » n'est pas un rapport mathématique, et son évaluation est subjective. L'efficacité clinique démontrée (notamment en termes de morbi-mortalité) et les effets indésirables des thérapeutiques doivent y jouer un rôle majeur. Mais la voie d'administration et le mode d'emploi du médicament, sa présentation, les caractéristiques du patient, ses croyances et ses préférences, peuvent notamment entrer en ligne de compte.

blood pressure. NIH publication n° 98-4080. Bethesda : NIH 1997. Consultable sur Internet à l'adresse : <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc6.pdf>

3. *Association médicale canadienne. Recommandations de 1999 pour le traitement de l'hypertension artérielle au Canada. Can Med Assoc J 1999;161(12 suppl.):SF1-SF25.*
4. *Ramsay L, Williams B, Johnston G et al. Guidelines for hypertension management : report of the third working party of the British Hypertension Society. J Hum Hypertens 1999;13:569-92.*
5. *Chalmers J, MacMahon S, Mancia G et al. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. Clin Exp Hypertens 1999;21:1009-60.*
6. *Prescrire rédaction. Les recommandations contestables et contestées de l'OMS dans l'HTA. Revue Prescrire 1999;19:378-381.*
7. *Spriet A, Simon P. « Selection of subjects ». In : Spriet A, Simon P. Methodology of clinical drug trials. Bâle, New-York : Karger ; 1986.*
8. *Mignot G. Essais cliniques : les femmes sous-représentées. Revue Prescrire 1995;15:157.*
9. *Prescrire rédaction. Peu de médicaments évalués en pédiatrie. Revue Prescrire 2000;20:870.*
10. *Chirac P. Les médicaments retirés du marché pour effets indésirables. Revue Prescrire 1990;10:115-7.*
11. *Prescrire rédaction. Arrêts de commercialisation des médicaments. Dix ans d'expérience de la revue Prescrire. Revue Prescrire 2000;20:291-5.*
12. *Prescrire rédaction. Retrait des spécialités à base de germandrée petit-chêne. Revue Prescrire 1992;12:417-418.*
13. *Prescrire rédaction. Embolie pulmonaire avec un produit à base de plantes. Revue Prescrire 1997;17:347.*
14. *Prescrire rédaction. Catergène[®]. Prescrire 1988;8:4-6.*
15. *Prescrire rédaction. La fin de Catergène[®] ? Prescrire 1988;8:390.*
16. *Gerson M. 3 ans de pharmacovigilance. Revue Prescrire 1983;3,28:21-5.*
17. *Prescrire rédaction. Flécaïne[®] comprimés, Flécaïne[®] injectable. Revue Prescrire 1986;6(55):6-7.*
18. *Prescrire rédaction. Trois nouveaux anti-arythmiques : Cipralan[®], Flécaïne[®], Rythmol[®]. Revue Prescrire 1986;6,55:2.*
19. *Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991;324:781-8.*
20. *Prescrire rédaction. Le risque de mort par anti-arythmique. Revue Prescrire 1989;9,87:295-6.*
21. *Prescrire rédaction. Cibenzoline[®]. Revue Prescrire 1994;14,144:553-5.*
22. *Anti-arythmiques - Groupe I. In GNP - Encyclopédie Pratique du médicament 2001. Paris : OVP éditions du Vidal ; 2000.*
23. *Sudlow C, Baigent C, Lonn E et al. Prévention secondaire des événements ischémiques cardiaques. In Décider pour traiter. Meudon : RanD ; 2001.*
24. *Healy D. The fluoxetine and suicide controversy : a review of the evidence. CNS Drugs 1994;1:223-31.*
25. *Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. BMJ 1995;310:215-8.*
26. *Edwards JG. Suicide and Antidepressants. BMJ 1995;310:205-6.*
27. *Donovan S, Clayton A, Beeharry M et al. Deliberate self-harm and antidepressant drugs : investigation of a possible link. Br J Psychiatry 2000;177:551-6.*
28. *Geddes J. Troubles dépressifs. In Décider pour traiter. Meudon : RanD ; 2001.*
29. *Porter R. Le dix-huitième siècle. In Conrad LI. et al. Histoire de la lutte contre la maladie. Paris : ISPC ; 1999.*
30. *Schilliger P, Bardelay G. La cure thermale. Paris : Frison-Roche ; 1990.*
31. *Prescrire rédaction. (Hyper)prescription et (hyper)consommation des veinotoniques en France. Revue Prescrire 1999;19:705.*

32. Bardelay D. Des médicaments orphelins. *Revue Prescrire* 1987;66:292.
33. Prescrire rédaction. Médicaments orphelins : le règlement européen enfin adopté. *Revue Prescrire* 2000;206:382-3.
34. World Medical Association Declaration of Helsinki : Ethical principles for medical research involving human subjects (amendée en octobre 2000), consultée le 25 avril 2001 à l'adresse http://www.wma.net/e/policy/17-c_e.html.
35. Chapuis F. Les biais de publication. *Revue Prescrire* 1994;14:718-720.
36. Stern JM, Simes RJ. Publication bias : evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997;315:640-5.
37. Prescrire rédaction. Trop d'essais cliniques négatifs non publiés. *Revue Prescrire* 1999;19:465-6.
38. Shields PG. Publication bias is a scientific problem with adverse ethical outcomes: the case for a section for null results. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:771-2.
39. Tonks A. Registering clinical trials. *Br Med J* 1999;319:1525-1568.
40. Horton R, Smith R. Time to register randomised trials. *Br Med J* 1999;319:865-6.
41. Bergink GJ, Hoyng CB, van der Maasen RW, Vingerling JR, van Daal WA, Deutman AF. A randomized controlled clinical trial on the efficacy of radiation therapy in the control of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: radiation versus observation. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:321-5.
42. RAD study group. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). Radiation therapy for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:2239-47.
43. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale - Etude d'évaluation technologique. Paris : ANAES, 1999.
44. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable ? *Lancet* 2000;355:129-34.